



Impact du bevacizumab adjuvant sur les lymphocèles dans les tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire de stade avancé

Morgane Perrin

► To cite this version:

Morgane Perrin. Impact du bevacizumab adjuvant sur les lymphocèles dans les tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire de stade avancé. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01231069

HAL Id: dumas-01231069

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01231069>

Submitted on 19 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 55

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité : Gynécologie-Obstétrique

Impact du bevacizumab adjuvant sur les lymphocèles dans les
tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire de stade avancé

Présentée et soutenue publiquement
le 5 juin 2015

Par

Morgane PERRIN

Née le 4 juin 1985 à Mont-Saint-Aignan (76)

Dirigée par M. Le Docteur Sébastien Gouy, MD

Jury :

M. Le Professeur Philippe Morice, PU Président

M. Le Professeur Marcos Ballester, PU

M. Le Professeur Jean-Louis Benifla, PU



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Au Pr Philippe MORICE pour votre expertise dans votre domaine et votre professionnalisme.

Au Dr Sébastien GOUY, pour ton encadrement, ta disponibilité et tes encouragements précieux.

Au Pr Jean Louis BENIFLA, mon futur chef de service, merci pour votre bienveillance, votre sympathie et la confiance que vous me témoignez.

Au Pr Marcos BALLESTER pour ton encadrement de fin d'internat et tes leçons en matière de chirurgie.

Merci à vous tous d'avoir accepté de constituer mon jury de thèse.

Aux chefs de service et Maitres d'internat qui m'ont accueilli ces cinq années :

Pr Jacques LEPERCQ

Pr Bruno CARBONNE

Dr Jérôme LORIAU

Pr Bassam HADDAD

Pr Emmanuel BARRANGER

Pr Emile SARFATI

Dr Laurent MIGNOT

Dr Dominique ELIAS

Pr Emile DARAI

Au Dr Dounia SKALLI, Gregou et moi t'avons suivi trois semestres et pourrions encore te suivre bien des années !

Au Dr Jérémy SROUSSI pour ces bons moments de « chirurgie », ta confiance, ton amitié et les apéros du jeudi !

Au Dr Emeline MAISONNEUVE, pour tes compétences et ta bonne humeur.

Au Dr Enrica BENTIVEGNA, qui en plus d'être une chirurgienne hors pair, est devenue une amie !

Aux Dr Manuel RODRIGUES, Sophie BEAUCAIRE, Marie Noëlle GUILLAUME, Paul COTTU et Pr Jean Yves PIERGA pour m'avoir fait découvrir et apprécier l'oncologie médicale.

Au Dr Benjamin SARFATI, pour m'avoir donné le goût de la chirurgie plastique, spécialité passionnante et pleine de surprises ! Si je t'avais rencontré avant, j'aurais peut être fait un droit au remord !

A ceux qui m'ont enseigné le métier avec rigueur, pédagogie, confiance et m'ont donné goût à la pratique de la Chirurgie : Dr Denis JANNET, Dr Olivier OBERLIN, Dr Axelle CHAMPAULT, Dr Stéphanie DEIS, Dr Philippe DUBOIS, Pr Bernard Jean PANIEL, Dr Mircea CHIRICA, Dr Nicolas LEYMARIE, Dr Chafika MAZOUNI, Dr Françoise RIMAREIX, Dr Andrea CALVACANTI, Dr Sylvie BONVALOT, Dr Sonia ZILBERMAN.

A mes chefs de clinique pour leur patience, leur encadrement et leur disponibilité : Dr Jean Patrick LE MEAUX, Dr Amélie N GUYEN, Dr Guillaume MACE, Dr Cécile POILROUX, Dr Eric GUILLOT, Dr Sophie CHAGNAUD, Dr Jonathan ROSENBLATT, Dr Delphine FRIMIGACCI, Dr Delphine HEQUET, Dr Bénédicte LAFARGE, Dr Ruben LOUSQUY, Dr Aurore KRAEMER, Dr Hélène VUARNESSON, Dr Amandine MAULARD, Dr Enora LAAS.

A mon père, pour ton extraordinaire curiosité intellectuelle, tu m'as donné le goût d'apprendre et tes encouragements hebdomadaires tout au long de ce parcours m'ont toujours été très précieux.

A ma mère, toi qui, au départ, ne voulais pas que je m'engage dans cette voie, tu m'as ensuite toujours offert les moyens de réaliser mes objectifs, et ton soutien sans pareil m'a accompagné jusqu'à aujourd'hui.

A ma sœur et mon frère, votre amour inconditionnel m'a toujours impressionné.

A ma nièce Didoune, dont le caractère épouse celui de sa tata !

A Fred, tu n'es pas de la famille mais c'est tout comme, tu m'as suivi toutes ces années avec intérêt et curiosité, dans l'humour et la bonne humeur.

A Cora, Jean et Elé, on a partagé l'externat et les soirées médecine à Rouen, l'internat nous a dispersés mais votre amitié nous a toujours réunis.

A Emily, on passe les étapes de la vie en décalage, mais je suis fier de t'avoir comme amie et d'être ton témoin. Quand tu veux pour re-parcourir le monde !

A Cécile, sans qui Paris n'aurait jamais été pareil ! Mais malheureusement, tu t'en vas !

A Maryne et Clément, plus de 10 ans et toujours là pour composer avec mon emploi du temps chargé de gardes.

A Paulo, toi qui as toujours cru en moi, tu m'as soutenu sans relâche depuis l'âge de mes 17 ans.

A Claire, mon bourdon pour ton expertise en bien des domaines, ton aide précieuse pour mes stats et surtout ton amitié. Nos appels hebdomadaires sont toujours d'un grand soutien !

A Clémy et Gregou pour nos deux supers semestres partagés, et maintenant pour votre amitié.

A Audette, Vio, Hildegard et Julita, un semestre inoubliable, de nombreux apéros du jeudi !!

A Djefou, pour ces six mois extraordinaires où nous étions fusionnels... De nombreux blocs partagés en harmonie et en confiance mutuelle. Tu m'as attendu bien des soirs pendant que je remplissais ma base de données !

A Marie Emmanuelle, Clothilde et Anne, ce dernier semestre était de loin le plus éprouvant mais nous étions tellement soudées que nous ne l'avons pas vu passer ! PCDB !

A Sofiane, pour ta disponibilité et tes leçons de stats !

A mes co-internes : Marie BAILLEUX, Marjorie COMTET, Chloé DUSSAUX, Lucie GUILBAUD, Jérémie BOUJENAH, Alix DEFLINE, Clémentine BEYTOUT, Emmanuel LAUMONIER, Frédéric KANSO, Clothilde DEBOVE, Carole HELISSEY, Claire PETIT, Romain GEISS, Henry AZAIS, Fabrizio VITTADELLO, Perrine PRIEUR pour ces cinq années enchainées.

Et enfin, à Alan, Catalina, Marie, Karine, Clémentine, Antonio, Emilie, et Philippe, l'équipe qui m'a accueilli pour effectuer mon Master 2, vous m'ouvrez les portes de la recherche, tous les jours, dans la bonne humeur et avez été là pendant l'écriture de cette thèse !

Table des matières

1	Introduction.....	11
2	Rappels et mise au point.....	13
2.1	Les tumeurs épithéliales malignes de l’ovaire.....	13
2.1.1	Epidémiologie descriptive : incidence et mortalité	13
2.1.2	Epidémiologie étiologique	15
2.1.3	Pathogenèse des tumeurs épithéliales de l’ovaire	18
2.1.4	Anatomo-pathologie et dissémination	22
2.1.5	Diagnostic et bilan d’extension	25
2.1.6	Classification de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO) : ancienne et nouvelle classifications (1988 et 2014)	26
2.1.7	Facteurs pronostiques et taux de survie.....	28
2.2	Les modalités thérapeutiques des cancers de l’ovaire de stade avancé (FIGO 1988 III-IV).....	30
2.2.1	La chirurgie	31
2.2.2	La chimiothérapie (1 ^{ère} ligne).....	37
2.2.3	La place du bevacizumab adjuvant.....	38
3	Matériel et méthode	41
3.1	Population d’étude.....	41
3.2	Données étudiées	41
3.3	Traitement chirurgical	42
3.4	Surveillance	43

3.5	Analyses statistiques	44
4	Résultats	45
4.1	Caractéristiques de l'ensemble de la population	45
4.2	La lymphocèle symptomatique : fréquence, facteurs de risque et impact sur la survie.....	48
4.2.1	Caractéristiques de la population selon la présence ou non d'une lymphocèle symptomatique	48
4.2.2	Analyse multivariée : impact du bevacizumab sur la lymphocèle symptomatique	50
4.2.3	Survie sans récurrence à 2 ans en fonction de la présence ou non d'une lymphocèle symptomatique	51
4.2.4	Survie globale à 2 ans en fonction de la présence ou non d'une lymphocèle symptomatique	52
4.3	Le bevacizumab adjuvant : impact sur la survie et effets secondaires....	53
4.3.1	Caractéristiques de la population selon l'instauration ou non d'un traitement adjuvant par bevacizumab	53
4.3.2	Survie sans récurrence à 2 ans en fonction de l'instauration ou non d'un traitement adjuvant par bevacizumab	55
4.3.3	Survie globale à 2 ans en fonction de l'instauration ou non d'un traitement adjuvant par bevacizumab	56
4.3.4	Effets secondaires dans la cohorte de patientes traitées par bevacizumab	57
5	Discussion.....	58
6	Conclusion	69

7	Références	70
	Résumé.....	82

Annexes

<u>Figure 1</u> : Estimation du nombre de cas et de décès selon la localisation chez la femme en 2012.....	14
<u>Figure 2</u> : Evolution de l'incidence estimée et mortalité estimée et observée (taux standardisés monde) pour le cancer de l'ovaire entre 1980 et 2012.....	15
<u>Figure 3</u> : Classification des cancers gynécologiques en fonction de l'origine et des mutations d'après Prat.....	20
<u>Figure 4</u> : Les voies de drainage lymphatique des ovaires.....	24
<u>Figure 5</u> : Comparaison des courbes de survie à 5 ans en fonction du stade FIGO 2014	29
<u>Figure 6</u> : Résumé des modalités de prise en charge d'une patiente ayant un cancer de l'ovaire épithélial avancé d'après Bonneau.....	30
<u>Figure 7</u> : Survie sans récurrence en fonction de la présence ou non d'une lymphocèle symptomatique.....	51
<u>Figure 8</u> : Survie globale en fonction de la présence ou non d'une lymphocèle symptomatique.....	52
<u>Figure 9</u> : Survie sans récurrence en fonction de l'instauration ou non d'un traitement adjuvant par bevacizumab.....	55
<u>Figure 10</u> : Survie globale en fonction de l'instauration ou non d'un traitement adjuvant par bevacizumab.....	56
<u>Tableau 1</u> : Epidémiologie étiologique des cancers ovariens épithéliaux.....	18
<u>Tableau 2</u> : Caractéristiques moléculaires et cliniques des cinq sous types de cancer de l'ovaire d'après Prat.....	21
<u>Tableau 3</u> : Comparaison de l'ancienne et la nouvelle classification du cancer de l'ovaire.....	26

<u>Tableau 4</u> : Caractéristiques de l'ensemble de la population.....	47
<u>Tableau 5</u> : Caractéristiques de la population selon la présence ou non d'une lymphocèle symptomatique.....	49
<u>Tableau 6</u> : Analyse multivariée de l'association entre les potentiels facteurs de risque et la survenue de la lymphocèle symptomatique.....	50
<u>Tableau 7</u> : Caractéristiques de la population en fonction du traitement par bevacizumab...	54
<u>Tableau 8</u> : Effets secondaires du bevacizumab.....	57

1 Introduction

Chez la femme, les tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire sont la septième cause de cancer et la huitième cause de mortalité par cancer dans le monde en 2012 (1). 239 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année avec une incidence plus élevée dans les pays développés.

En France, le cancer de l'ovaire représente la huitième cause de cancer et la cinquième cause de décès par cancer chez la femme en 2012.

C'est un cancer rare mais de mauvais pronostic puisque 75% des patientes sont diagnostiquées à un stade avancé du fait d'une symptomatologie pauvre au stade précoce (2).

Le traitement standard des formes avancées du cancer de l'ovaire comporte une chirurgie de cytoréduction complète, facteur pronostique majeur chez ces patientes (3–5), ainsi qu'une chimiothérapie. Les lymphadénectomies pelviennes et lombo-aortique font partie intégrante du traitement chirurgical dans ces formes avancées, et son bénéfice sur la survie sans récurrence et la survie globale a été démontré dans plusieurs études (6–8). Cette chirurgie extensive est néanmoins source de multiples complications, les plus décrites : les lymphocèles (0,6 à 32% des cas en fonction de la fréquence de la réalisation du curage), les complications septiques (3,7 à 41,4% des cas), les fistules digestives (1,4 à 8,2% des cas), et les autres complications (regroupant infection urinaire, décompensation de tares, complication pariétale) décrites dans 11,2 à 36,2 % des cas (9). La lymphocèle est donc une des complications les plus fréquentes mais pourtant peu étudiée dans la littérature (9). Le plus souvent asymptomatique, cette complication peut se présenter sous de nombreux symptômes : fièvre, douleur abdominale, ténésme, hydronéphrose, œdème de membre inférieur, thrombose veineuse... Elle ne semble pas avoir d'impact sur la survie, mais peut nécessiter des ponctions évacuatrices voire une reprise chirurgicale, responsables d'un allongement de la durée d'hospitalisation et d'un retard à l'introduction de la chimiothérapie (10).

Les facteurs de risque de la lymphocèle postopératoire sont très peu étudiés pour le cancer de l'ovaire dans la littérature ; seule l'étude de Gauthier et al. s'y est intéressée spécifiquement et retrouvait l'extension de la chirurgie et le nombre de ganglions retirés (10). L'envahissement ganglionnaire, l'indice de masse corporelle (IMC), l'absence de ligature des vaisseaux lymphatiques et la mise en place d'un drainage semblent aussi favoriser la lymphocèle postopératoire dans les cancers gynécologiques (11–16). Aucun traitement préventif n'a réellement montré d'efficacité, et sa survenue est difficilement évitable, ce qui ne diminue pas sa fréquence et justifie qu'on s'y intéresse (17).

Ces quatre dernières années, la prise en charge du cancer de l'ovaire de stade avancé s'est complètement modifiée avec la mise sur le marché du bevacizumab en 2011, anti-angiogénique ciblant le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), en traitement adjuvant de première ligne associé à la chimiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade avancé. Les deux essais GOG 02-18 et ICON 7 sont à l'origine du changement de prise en charge de ces patientes avec des résultats montrant un allongement de la survie sans récurrence de 2 à 4 mois (18,19). Ce traitement est de plus en plus prescrit en pratique suite à ces deux essais. Son effet a aussi été étudié par voie veineuse ou péritonéale dans les ascites carcinomateuses en palliatif suggérant un effet bénéfique symptomatique (20–23) mais n'a encore jamais été évalué sur la lymphocèle postopératoire.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'impact du bevacizumab adjuvant, par voie intraveineuse, sur la survenue de la lymphocèle symptomatique chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stades FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) 1988 IIIB, IIIC et IV ayant été opérées d'une cytoréduction complète initiale ou intervalaire.

Les objectifs secondaires sont de décrire la fréquence, les facteurs de risque et l'impact sur la survie de la lymphocèle symptomatique dans cette cohorte. Enfin, on étudiera les effets secondaires et l'impact du bevacizumab sur la survie chez ces mêmes patientes.

2 Rappels et mise au point

2.1 Les tumeurs épithéliales malignes de l’ovaire

2.1.1 Epidémiologie descriptive : incidence et mortalité

Le cancer de l’ovaire (désignant classiquement les tumeurs épithéliales malignes de l’ovaire) représente 3,6 % de l’ensemble des cancers féminins et est responsable de 4,3 % des décès par cancer dans le monde (1).

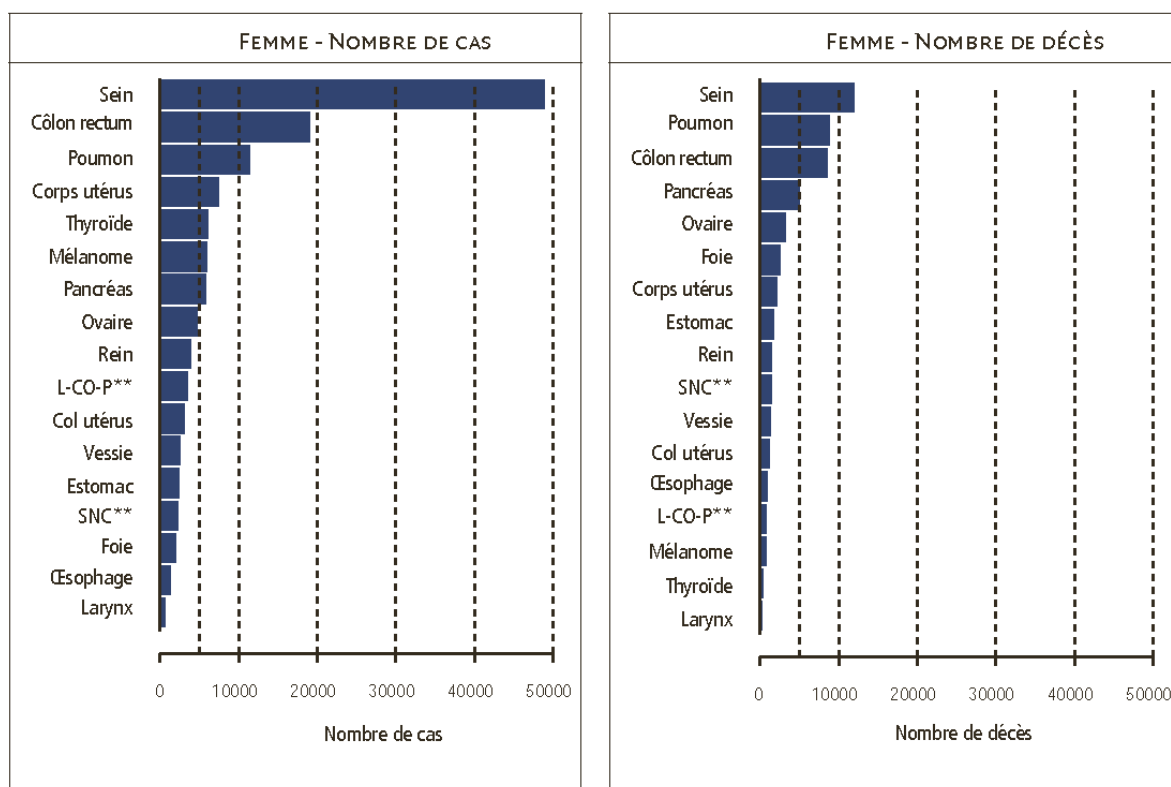
Avec 239 000 nouveaux cas par an en 2012, le cancer de l’ovaire est la septième cause de cancer chez la femme dans le monde (1). L’incidence standardisée sur l’âge est de 6,1 femmes pour 100 000.

Le cancer de l’ovaire est une maladie des pays développés avec une incidence plus élevée que dans les pays en voie de développement, soient 9,1 pour 100 000 et 4,9 pour 100 000, respectivement.

En terme de mortalité, le cancer de l’ovaire a tué 152 000 femmes en 2012, ce qui en fait la huitième cause de mortalité par cancer dans le monde (1).

En Europe, il existe un gradient Nord-Sud. L’incidence standardisée sur l’âge varie de 11 pour 100 000 en Europe du Nord versus 9,1 pour 100 000 en Europe du Sud. De plus, la mortalité standardisée sur l’âge varie de 5,9 pour 100 000 en Europe du Nord versus 4,4 pour 100 000 en Europe du Sud (1).

En France, le cancer de l’ovaire représente la huitième cause de cancer chez la femme avec une incidence de 4615 nouveaux cas en 2012 et est responsable de 3140 décès par an, ce qui représente la cinquième cause de décès par cancer chez la femme après le cancer du sein, du colon, du poumon et du pancréas (Figure 1) (24). C’est un cancer relativement rare mais de mauvais pronostic, puisque 75% des cas sont diagnostiqués à un stade avancé.



*L'estimation 2012 pour l'incidence du cancer de la prostate repose sur une hypothèse de stabilité des taux d'incidence entre 2009 et 2012 (voir partie Matériel et méthode).

**L-CO-P = lèvre, cavité orale, pharynx ; SNC = système nerveux central

Figure 1 : Estimation du nombre de cas et de décès selon la localisation chez la femme en 2012 (25)

En 2012, l'âge moyen au diagnostic du cancer de l'ovaire était de 66 ans et au décès de 74 ans (25).

L'incidence du cancer de l'ovaire diminue depuis 1990 et cette tendance s'accroît après 2005. Le taux d'incidence standardisé diminue en moyenne de 0,6% par an entre 1980 et 2012. Sa diminution est deux fois plus importante entre 2005 et 2012. L'évolution de la mortalité est semblable à celle de l'incidence avec une diminution qui s'accroît entre 2005 et 2012 (-1,1% entre 1980 et 2012 et -3,3% entre 2005 et 2012) (Figure 2).

Le risque cumulé d'être atteint d'un cancer de l'ovaire avant 75 ans diminue régulièrement à partir de la cohorte des femmes nées en 1930, ce qui correspond au début de la contraception orale dans la population féminine (25). La prise de contraceptifs oraux est reconnue comme facteur protecteur du cancer de l'ovaire, et en particulier grâce à une grande méta-analyse parue en 2008 (26). Cette méta-analyse suggère que les contraceptifs oraux

auraient permis d'éviter 200 000 cancers ovariens et 100 000 décès par ce cancer en 2008. Si les taux de mortalité par cancer de l'ovaire sont également en diminution, c'est principalement grâce à la diminution de l'incidence, car une fois diagnostiqué, ce cancer garde un mauvais pronostic. Sa survie nette est de 40 % à 5 ans et a peu évolué entre 1989-1991 et entre 2001-2004 passant de 40% à 44% (27).

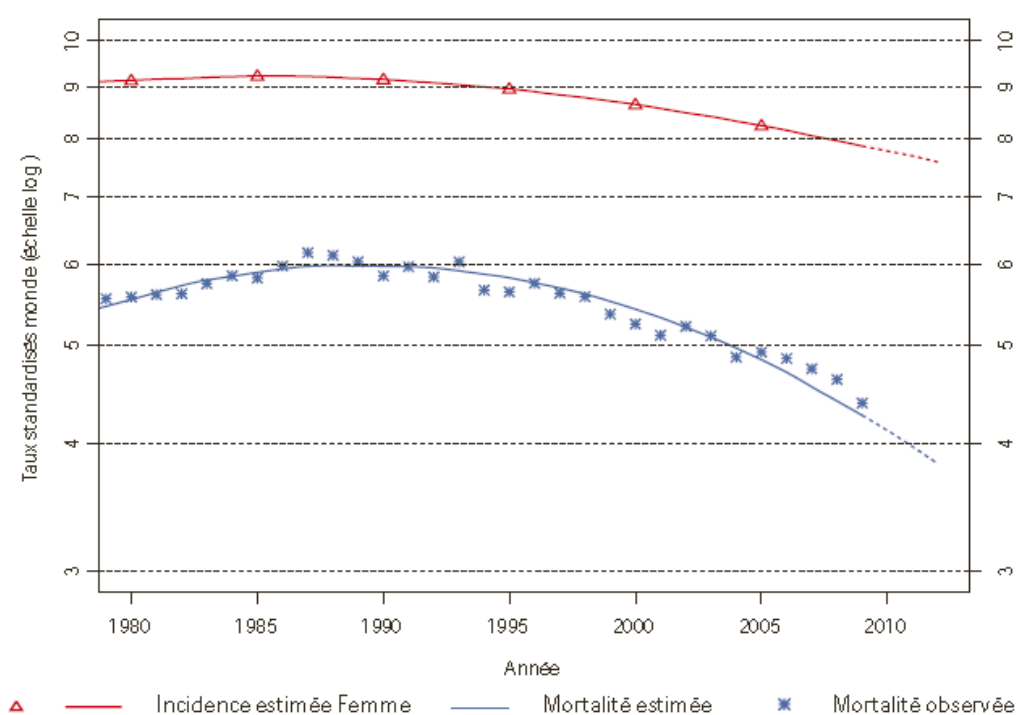


Figure 2 : Evolution de l'incidence estimée et mortalité estimée et observée (taux standardisés monde) pour le cancer de l'ovaire entre 1980 et 2012 (25)

2.1.2 Épidémiologie étiologique

Facteurs génétiques

Les formes héréditaires représentent 5 à 10 % des cas et sont liées à une atteinte d'un gène suppresseur de tumeur dit « caretaker ». Elles sont regroupées, d'une part sous la forme de carcinomes épithéliaux de l'ovaire seuls ou associés à un cancer du sein (Breast Research Cancer Antigen BRCA 1 et 2) et d'autre part, dans le cadre d'un syndrome associant des cancers du colon ou de l'endomètre (Syndrome de Lynch ou Hereditary Non-Polyposis

Colorectal Cancer HNPCC). Ces deux formes sont caractérisées par une transmission autosomique dominante.

Les gènes BRCA 1 et 2 sont responsables de 5-10% des cancers ovariens et sont situés respectivement sur le chromosome 17 (1994) et sur le chromosome 13 (1995). Ce sont des gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans la reconnaissance et la réparation de l'ADN. Le risque cumulé à 70 ans d'avoir un cancer de l'ovaire est de 40% (IC95%=35-46%) en cas de mutation du gène BRCA1 et de 18% (IC95%=13-23%) en cas de mutation du gène BRCA2 versus 1% en population générale (28). Ces cancers surviennent le plus souvent avant 60 ans, et la plupart de ces tumeurs sont épithéliales séreuses de haut grade (29–32). Elles sont de meilleur pronostic en raison de leur biologie et de leur chimiosensibilité aux platines (33). Selon les recommandations de l'Institut National du Cancer (INCa), les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 doivent bénéficier d'une surveillance annuelle clinique et échographique (endovaginale) une fois par an à partir de 35 ans et d'une annexectomie prophylactique à partir de 40 ans après accomplissement du projet parental (34).

Le syndrome de Lynch est impliqué dans 2-4% des cancers ovariens; quatre gènes du système MMR (MisMatch Repair) ont pu être incriminés, MLH1, MSH2 (90%), MSH6 et PMS2 (10%). Les organes touchés sont le colon rectum, l'endomètre, l'ovaire, l'estomac, les voies urothéliales et les voies biliaires. Le risque cumulé à 80 ans de développer un cancer de l'ovaire est de 8% (IC95%=2-39) en cas de syndrome de Lynch (35). L'âge de survenue est inférieur à celui des formes sporadiques. Ces tumeurs sont le plus souvent des formes endométrioides.

Selon les recommandations INCa, les femmes porteuses d'un syndrome de Lynch doivent bénéficier d'une surveillance pelvienne clinique et échographique endovaginale à partir de 30 ans avec réalisation d'une biopsie endométriale. L'hystérectomie et l'annexectomie bilatérale prophylactique sont une option qui doit être systématiquement évoquée et discutée avec la patiente, après réalisation du projet parental (34).

En l'absence d'anomalie génétique identifiée (sur BRCA 1 et 2, cas index), le risque relatif de développer un cancer de l'ovaire pour tous les apparentés au premier degré confondus, est de 2,96 (IC95%=2,35-3,72) (36).

Autres facteurs

Environ 90 % des cancers de l'ovaire sont sporadiques (37). Leur genèse est liée le plus souvent à la perte d'un gène suppresseur de tumeur ou dans le gain d'un oncogène.

Toutes les situations permettant de diminuer le nombre d'ovulations au cours de la vie reproductive, hormonale et gynécologique sont des facteurs protecteurs (nombre élevé de grossesses, allaitement maternel, longue durée de contraception orale). La contraception orale a un effet protecteur démontré (réduction du risque de 40%), la protection augmente avec la durée d'utilisation, l'effet est persistant plus de 15 ans après l'arrêt et l'effet est retrouvé chez les nullipares (38). Inversement, les facteurs de risque sont volontiers associés à une hyperoestrogénie relative : traitement hormonal de la ménopause, endométriose, infertilité, syndrome des ovaires polykystiques, obésité, diabète (39). Les facteurs étiologiques des cancers épithéliaux sont regroupés dans le tableau 1.

Influence des facteurs	Facteurs de risque		Facteurs protecteurs		Facteurs non retenus
	Avérés	Discutés	Avérés	Discutés	
Vie reproductive, hormonale et gynécologique	Infertilité	Clomiphène	Multiparité		Ménarche
	THM	OPK	Allaitement		Ménopause
	Endométriose		OPS		FCS
			Hystérectomie		
			LT		
Facteurs généraux et médicamenteux	Diabète	Obésité		Activité physique	AINS
		Antidépresseurs		Diététique	
				Paracétamol	
Facteurs environnementaux et toxiques	Aromatiques	Tabac	Exposition solaire	Vitamine A	
			Vitamine D	Café	
Abréviations: AINS : anti inflammatoires non stéroïdiens; FCS: fausses couches spontanées; LT: ligature des trompes; OPK: syndrome des ovaires polykystiques; OPS: oestroprogestatifs de synthèse; THM: traitement hormonal de la ménopause					

Tableau 1 : Epidémiologie étiologique des cancers ovariens épithéliaux (39)

2.1.3 Pathogenèse des tumeurs épithéliales de l'ovaire

La pathogenèse du cancer de l'ovaire a toujours été difficile à expliquer car c'est un cancer diagnostiqué, dans trois quarts des cas, au stade de carcinose péritonéale avec une mise en évidence difficile de lésions précancéreuses.

Les premières hypothèses physiopathologiques reposaient sur une théorie mésothéliale dans laquelle les cellules tumorales ne dériveraient que de l'épithélium de surface ovarien et des kystes d'inclusion post ovulatoires dans lesquels se formaient des lésions « néométaboliques » müllériennes qui ressemblaient morphologiquement à l'épithélium tubaire, endométrial ou cervical. Elles suggéraient l'«hyperovulation» comme cause du cancer de l'ovaire par le traumatisme répété de sa surface. Cette théorie expliquait bien le facteur protecteur de la contraception orale. Bien que cette théorie ne peut être exclue, il est actuellement admis une autre théorie dans laquelle un certain nombre de cancer proviendrait d'autres organes et l'ovaire ne serait qu'une localisation secondaire (40).

Cette théorie est apparue à la fin des années 1990, lorsqu'ont été réalisées les premières annexectomies prophylactiques chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 ou 2, sur lesquelles des lésions de carcinomes intra épithéliaux situées sur les franges pavillonnaires étaient probablement précurseurs des carcinomes séreux de haut grade (41–43).

Les cinq différents types de cancers de l'ovaire selon Prat ont des origines différentes.

Les carcinomes séreux de haut grade dériveraient donc en grande partie de la trompe, avec des lésions précurseurs de type carcinome intra épithéliaux retrouvées sur les franges pavillonnaires qui expriment P53 et Ki67 (41,44–46). Les altérations moléculaires associées sont BRCA et TP53.

L'implantation d'épithélium tubaire dans l'ovaire (endosalpingiose) et les invaginations de l'épithélium de surface mésothélial (kystes d'inclusion) peuvent expliquer les carcinomes séreux de haut grade sans carcinome intra épithéliaux tubaires (40).

Les carcinomes endométrioides et à cellules claires dériveraient des lésions d'endométriose ovarienne ou péritonéale (47,48). Les carcinomes endométrioides sont associés à un cancer de l'endomètre synchrone dans 25% des cas (49).

Les carcinomes séreux de bas grade sont associés dans la plupart des cas, à une composante séreuse borderline non invasive et représente le plus souvent la progression des tumeurs séreuses borderline au delà de la micro invasion (50,51).

Enfin, les carcinomes mucineux ont une origine actuellement inconnue (40), la forme endocervicale peut s'expliquer par un transit cellulaire via la trompe, mais la forme intestinale laisse à penser qu'elles ne sont peut-être que des métastases d'une lésion digestive.

Les anomalies moléculaires et les différentes voies de carcinogénèse associées sont résumées dans le tableau 2 et la figure 3 (40).

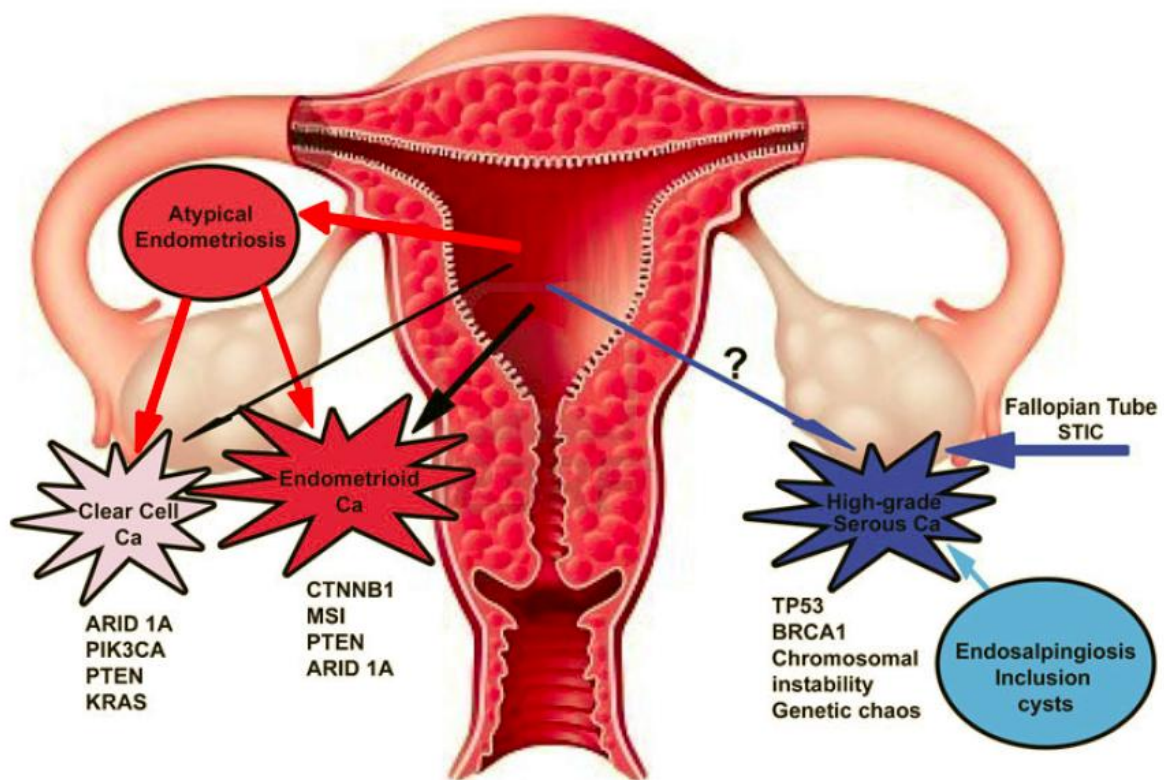


Figure 3 : Classification des cancers gynécologiques en fonction de l'origine et des mutations d'après Prat (40)

	HGSC	LGSC	MC	EC	CCC
Risk factors	<i>BRCA1/2</i>	?	?	IINPCC	?
Precursor lesions	Tubal intraepithelial carcinoma	Serous borderline tumor	cystadenoma/ borderline tumor?	Atypical endometriosis	Atypical endometriosis
Pattern of spread	Very early transcoelomic spread	Transcoelomic spread	Usually confined to ovary	Usually confined to pelvis	Usually confined to pelvis
Molecular abnormalities	<i>BRCA, p53</i>	<i>BRAF, KRAS</i>	<i>KRAS, HER2</i>	<i>PTEN ARID1A</i>	<i>HNFI ARID1A</i>
Chemoresensitivity	High	Intermediate	Low	High	Low
Prognosis	Poor	Intermediate	Favorable	Favorable	Intermediate

HGSC High-grade serous carcinoma, *LGSC* Low-grade serous carcinoma, *MC* Mucinous carcinoma, *EC* Endometrioid carcinoma, *CCC* Clear cell carcinoma, *IINPCC* Hereditary non-polyposis colorectal carcinoma

Tableau 2 : Caractéristiques moléculaires et cliniques des cinq sous types de cancer de l’ovaire d’après Prat (40)

2.1.4 Anatomo-pathologie et dissémination

Les tumeurs épithéliales ou tumeurs du revêtement ovarien représentent environ 50-55% de l'ensemble des tumeurs ovariennes et plus de 80-87% des tumeurs malignes de l'ovaire. Les tumeurs germinales représentent 1-3% des tumeurs malignes et les tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique représentent 2-3% des tumeurs malignes, le pourcentage restant est représenté par les métastases ovariennes.

Les tumeurs épithéliales de l'ovaire sont un groupe hétérogène et étaient classiquement divisées en fonction du type cellulaire : séreux, mucineux, endométrioïde, cellules claires, cellules transitionnelles et cellules squameuses, puis sous divisées en fonction de la prolifération cellulaire, des atypies nucléaires, et de la présence ou non de l'invasion stromale, en tumeurs bénigne, borderline et maligne (52).

Pour les carcinomes séreux, plusieurs systèmes ont proposé une classification du degré de différenciation : le grade de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (bien différencié, moyennement différencié et peu différencié) et le grade de Silverberg (1, 2 et 3) en fonction des données histologiques seules (53). Plus récemment, le MD Anderson propose de classifier les carcinomes séreux en bas grade et haut grade selon les atypies et les mitoses (54). Cette classification est basée sur les données anatomopathologiques et cliniques.

Actuellement, de nouvelles classifications, basées sur l'histopathologie, l'immunohistochimie et sur les altérations génétiques, émergent et ne considèrent plus le cancer de l'ovaire comme une entité homogène (40,55). En 2010, Kurman et al proposaient une classification en fonction de la voie de la carcinogénèse : les types I (25% des cas), comprenant les carcinomes séreux de bas grade, les carcinomes endométrioïdes de bas grade, les carcinomes à cellules claires, les carcinomes mucineux, et à cellules transitionnelles ; les types II comportant les carcinomes séreux de haut grade, les carcinomes indifférenciés et les carcinosarcomes (75% des cas) (55). Dans cette classification, les types I ont, entre autres, une évolution lente, une stabilité génomique, et une carcinogénèse provenant de tumeurs

précurseurs (bénignes type endométriomes ou borderline) ; les types II ont une évolution rapide, une instabilité génomique, et une carcinogénèse « de novo » issue de l'épithélium de surface ovarien et/ou tubaire.

Prat a ensuite proposé, en 2012, une classification plus fine, en cinq principaux sous types qui représentent plus de 98% des cas, par ordre de fréquence : les carcinomes séreux de haut grade (70%), les carcinomes endométrioides (10%), les carcinomes à cellules claires (10%), les carcinomes mucineux (3%) et les carcinomes séreux de bas grade (<5%) (40,56). Les différences moléculaires et cliniques sont résumées dans le tableau 2.

La dissémination du cancer de l'ovaire se fait par quatre grandes voies :

- la dissémination directe, aux organes adjacents : utérus, recto-sigmoïde, intestin grêle et plus rarement la vessie,
- la dissémination péritonéale, en suivant la cinétique de circulation du liquide péritonéal le long des réflexions. C'est la voie la plus fréquente. Elle est favorisée par l'ascite. Les implants de carcinose siègent préférentiellement au niveau des sites de stagnation du liquide péritonéal (exemple : cul de sac de Douglas), de basse pression (exemple : espace sous phrénique droit), et de résorption du liquide (exemple : le grand épiploon),
- la dissémination lymphatique avec trois voies de drainage : lombo-aortique, ilio-obturatrice (Figure 4) et plus rarement inguinale,
- la dissémination hématogène plus rare et tardive donnant des localisations hépatiques, pulmonaires...

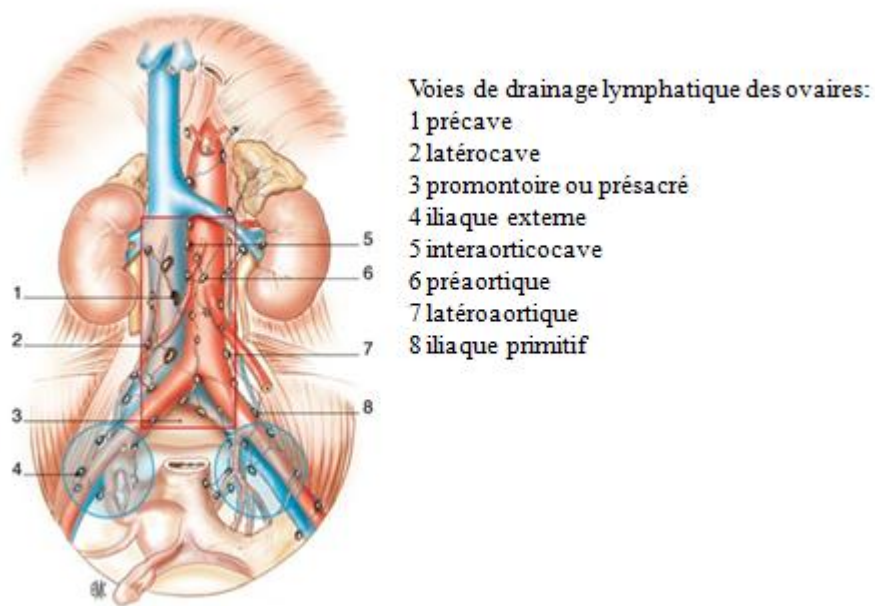


Figure 4 : Les voies de drainage lymphatique des ovaires (57)

2.1.5 Diagnostic et bilan d'extension (58,59)

Le diagnostic du cancer de l'ovaire est une question importante puisque 75% des patientes sont diagnostiquées à un stade avancé (2). Ceci s'explique par la localisation anatomique des ovaires dans l'abdomen, l'ovaire peut atteindre un volume important avant d'être symptomatique. La symptomatologie des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire est, pour cette raison, peu spécifique et apparaît retardée lorsque la maladie est évoluée (inconfort ou douleur abdominale, augmentation du volume abdominal...).

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), devant des symptômes abdomino-pelviens récents et perdurant depuis quelques semaines, il faut :

- réaliser un examen clinique complet, incluant un examen abdominal, la palpation des aires ganglionnaires et les touchers pelviens (vaginal et rectal) ;
- prescrire une échographie abdominopelvienne sus-pubienne et endovaginale en première intention.

Le bilan diagnostique sera complété par :

- si nécessaire un deuxième avis échographique ;
- en cas de masse pelvienne indéterminée à l'échographie, une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) pelvienne avec injection de gadolinium ;
- le dosage des marqueurs CA 125, CA 19-9, ACE.

Le bilan d'extension repose sur la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste iodé.

Le diagnostic de certitude de cancer est anatomopathologique et nécessite un prélèvement histologique. L'examen cytologique seul est insuffisant.

Devant une masse pelvienne suspecte isolée, le prélèvement sera la pièce chirurgicale. En cas de carcinose péritonéale, une biopsie sera réalisée sous coelioscopie ou sous contrôle d'imagerie si la coelioscopie est impossible.

2.1.6 Classification de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO) : ancienne et nouvelle classifications (1988 et 2014)

L'objectif de la FIGO est de fournir une terminologie standard pour un cancer afin de pouvoir comparer les patientes entre les centres et d'assigner un patient et sa tumeur au sein d'un groupe pronostique pour lui prodiguer un traitement optimal (60). La classification du cancer de l'ovaire est une classification chirurgicale et anatomo-pathologique. Elle avait été précédemment révisée en 1988 à Rio de Janeiro. La FIGO a révisé la classification en 2014 afin d'améliorer l'utilité et surtout la reproductibilité, en fonction des connaissances actuelles sur cette maladie (60).

STAGE I: Tumor confined to ovaries					
OLD			NEW		
IA	Tumor limited to 1 ovary, capsule intact, no tumor on surface, negative washings/ascites.		IA	Tumor limited to 1 ovary, capsule intact, no tumor on surface, negative washings.	
IB	Tumor involves both ovaries otherwise like IA.		IB	Tumor involves both ovaries otherwise like IA.	
IC	Tumor involves 1 or both ovaries with any of the following: capsule rupture, tumor on surface, positive washings/ascites.		<i>IC Tumor limited to 1 or both ovaries</i>		
			IC1	<i>Surgical spill</i>	
			IC2	<i>Capsule rupture before surgery or tumor on ovarian surface.</i>	
			IC3	<i>Malignant cells in the ascites or peritoneal washings.</i>	

STAGE II: Tumor involves 1 or both ovaries with pelvic extension (below the pelvic brim) or primary peritoneal cancer					
OLD			NEW		
IIA	Extension and/or implant on uterus and/or Fallopian tubes		IIA	Extension and/or implant on uterus and/or Fallopian tubes	
IIB	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues		IIB	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues	
IIC	IIA or IIB with positive washings/ascites.				

****Old stage IIC has been eliminated****

STAGE III: Tumor involves 1 or both ovaries with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes				
OLD			NEW	
IIIA	Microscopic metastasis beyond the pelvis.		<i>IIIA (Positive retroperitoneal lymph nodes and /or microscopic metastasis beyond the pelvis)</i>	
			IIIA1	<i>Positive retroperitoneal lymph nodes only</i>
			IIIA1(i)	<i>Metastasis ≤ 10 mm</i>
			IIIA1(ii)	<i>Metastasis > 10 mm</i>
			IIIA2	<i>Microscopic, extrapelvic (above the brim) peritoneal involvement ± positive retroperitoneal lymph nodes</i>
IIIB	Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis ≤ 2 cm in greatest dimension.		IIIB	<i>Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis ≤ 2 cm ± positive retroperitoneal lymph nodes. Includes extension to capsule of liver/spleen.</i>
IIIC	Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis > 2 cm in greatest dimension and/or regional lymph node metastasis.		IIIC	<i>Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis > 2 cm ± positive retroperitoneal lymph nodes. Includes extension to capsule of liver/spleen.</i>

STAGE IV: Distant metastasis excluding peritoneal metastasis				
OLD			NEW	
IV	Distant metastasis excluding peritoneal metastasis. Includes hepatic parenchymal metastasis.		IVA	<i>Pleural effusion with positive cytology</i>
			IVB	<i>Hepatic and/or splenic parenchymal metastasis, metastasis to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of the abdominal cavity)</i>

Tableau 3 : Comparaison de l'ancienne et la nouvelle classification du cancer de l'ovaire (60)

Le tableau 3 résume les modifications entre l'ancienne et la nouvelle classification.

Avec l'ancienne classification (61), le stade IIIB correspond à la présence de métastases péritonéales macroscopiques extra pelviennes de moins de 2 cm de large. Le stade IIIC correspond à des métastases péritonéales macroscopiques extra pelviennes de plus de 2 cm de large et/ou à des métastases ganglionnaires. Le stade IV correspond à des métastases à distance avec exclusion des métastases péritonéales et incluent les métastases du parenchyme hépatique.

La nouvelle classification sous stadifie la présence des métastases ganglionnaires aux stades IIIA/IIIB. Le stade IVA correspond à la présence d'un épanchement pleural avec une

cytologie positive. Le stade IVB comprend les métastases parenchymateuses hépatiques et spléniques. Les métastases ganglionnaires extra abdominales ou inguinales sont sur stadifiées au stade IVB.

2.1.7 Facteurs pronostiques et taux de survie

Selon les données récentes, la survie nette à 5 ans du cancer de l'ovaire, tout stade confondu, est de 44% (2,27), le diagnostic étant réalisé à un stade avancé dans 75% des cas environ (2). Si on s'intéresse plus spécifiquement à la survie nette à 5 ans selon le stade FIGO (1988), on constate qu'elle diminue rapidement, et est de 89%, 66%, 34% et 18% en cas de stade I, II, III, et IV respectivement (62).

Pour les stades avancés, si on divise les facteurs pronostiques du cancer de l'ovaire en trois catégories, on retrouve comme facteurs pronostiques indépendants sur la survie globale et la survie sans progression (en analyse multivariée) :

- les facteurs liés à la tumeur : le stade FIGO (1988) IIIC/IV vs IIB/IIIB, le type histologique mucineux versus séreux, le grade histologique 2/3 versus 1 ;
- les facteurs liés à la patiente : âge, Performance Status ;
- les facteurs liés au traitement : volume du résidu tumoral après exérèse initiale (3).

Le résidu tumoral après exérèse chirurgicale initiale, est un facteur pronostique majeur. En effet, l'étude de Du Bois et al qui reporte les trois grands essais randomisés multicentriques prospectifs sur cette question, retrouve une diminution de la survie sans progression et de la survie globale d'un résidu tumoral compris entre 1-10 mm versus un résidu tumoral nul : HR=2,52 (IC95%=2,26-2,81) pour la survie sans progression et HR=2,7 (IC95%=2,37-3,07) pour la survie globale (3).

Les taux de survie correspondants aux stades de la nouvelle classification FIGO ont été récemment étudiés sur 116 patientes présentant un cancer de l'ovaire stades FIGO 1988 IIIC/IV dans une étude de Pereira et al (63). Ils retrouvent une corrélation entre la survie, la

localisation anatomique des métastases péritonéales et les métastase ganglionnaires extra péritonéales. En effet, en analyse multivariée, la survie à 5 ans était significativement différente entre les stades IIIA/B, IIIC et IVA/B avec un taux de survie à 5 ans de 76,7%, 35,8% et 26,3%, respectivement ($p=0,002$). Toujours en analyse multivariée, le taux de survie à 5 ans était significativement différent entre les localisations péritonéales métastatiques pelviennes et abdominales passant de 76,2% à 34,3%, respectivement ($p=0,001$). La figure 5 illustre les courbes Kaplan Meier du taux de survie globale à 5 ans en fonction du stade FIGO 2014.

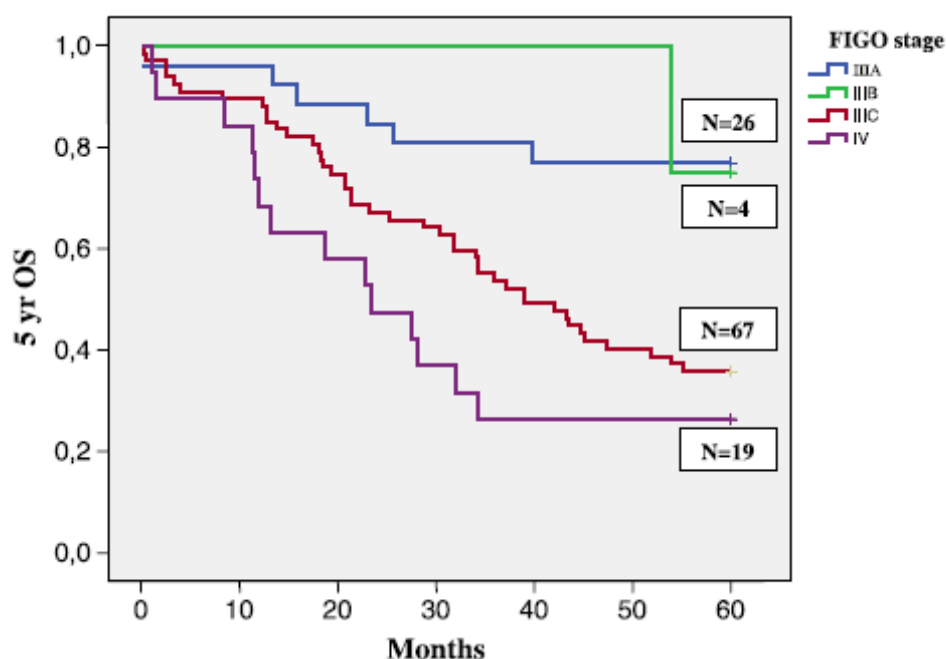


Figure 5 : Comparaison des courbes de survie à 5 ans en fonction du stade FIGO 2014 ($p=0,001$) (63)

La mise à disposition de nouvelles technologies appliquées à la biologie permet de plus en plus d'envisager, à moyen terme, de nouveaux profils pronostiques s'appuyant sur les caractéristiques génétiques et/ou protéomiques de la tumeur : mutation p53, BRCA 1 et 2, Ki67, c-erb 2... (64) La classification de Prat en est un exemple (40).

2.2 Les modalités thérapeutiques des cancers de l'ovaire de stade avancé (FIGO 1988 III-IV)

Le dossier des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade avancé doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui réunit au minimum un oncologue médical et un chirurgien, tous deux entraînés à la prise en charge de cette pathologie.

Un bilan nutritionnel et une prise en charge nutritionnelle adaptée peuvent être nécessaires chez ces patientes (58). Le traitement du cancer de l'ovaire repose sur une séquence thérapeutique associant chirurgie et chimiothérapie +/- biothérapie (Figure 6) (59).

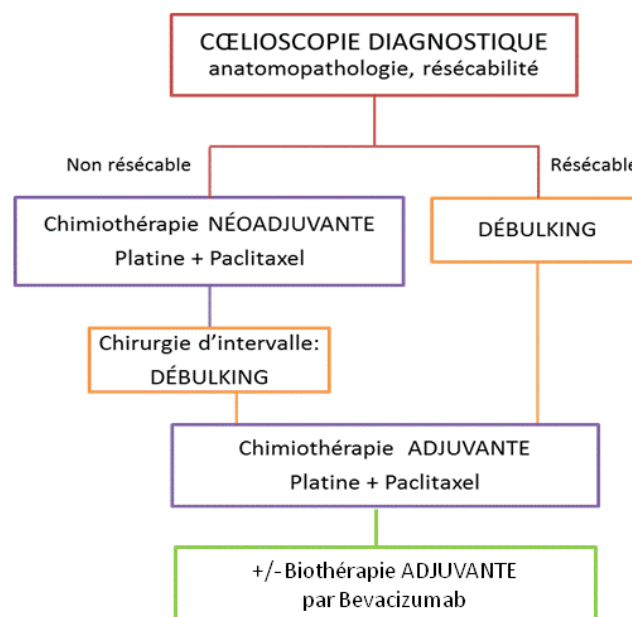


Figure 6 : Résumé des modalités de prise en charge d'une patiente ayant un cancer de l'ovaire épithélial avancé d'après Bonneau (65)

2.2.1 La chirurgie

La chirurgie des stades avancés du cancer de l’ovaire doit comporter deux temps : le bilan diagnostique et lésionnel dans un premier temps et l’exérèse tumorale dans un second temps.

Le premier temps est la réalisation d’une cœlioscopie afin de réaliser le diagnostic histologique (carcinose péritonéale d’origine ovarienne) et la résécabilité. Elle est le plus souvent réalisée à distance de la laparotomie afin d’avoir un résultat histologique fiable.

La résécabilité est évaluée selon l’étendue de la maladie et les caractéristiques de la patiente.

L’étendue de la maladie est évaluée à l’aide de scores de résécabilité (en particulier, par le Peritoneal Cancer Index, le Score de Fagotti modifié...) qui sont un outil majeur en complément du stade FIGO et permettent une évaluation précise de l’étendue de la maladie (66). Plus récemment, en cas de chimiothérapie néo-adjuvante, la cinétique du CA125 semble être un facteur prédictif de résécabilité dans le cadre d’une chirurgie d’intervalles (67).

L’âge, le Performance Status et les comorbidités de la patiente sont des éléments essentiels à la discussion et doivent être évalués selon un rapport bénéfice/risque.

Le deuxième temps est l’exérèse tumorale dont l’objectif est la résection complète plus ou moins précédée d’une chimiothérapie première si la réduction tumorale comporte une morbidité excessive (68).

Le traitement chirurgical

Le traitement chirurgical des stades avancés du cancer de l’ovaire est une étape décisive chez ces patientes et repose sur une chirurgie de cytoréduction afin d’obtenir un reliquat tumoral nul en fin d’intervention par laparotomie médiane sus et sous ombilicale.

La chirurgie de cytoréduction (ou Debulking) comprend une hystérectomie avec annexectomie bilatérale, une omentectomie, les curages pelviens et lombo-aortique ainsi que

la résection de toutes les lésions macroscopiquement visibles. Afin d'obtenir un taux de cytoréduction complète élevé, la chirurgie peut comporter une résection du péritoine des coupes diaphragmatiques dans 10 à 100 % des cas, une résection digestive dans 20 à 100 % des cas, une splénectomie dans 1 à 33 % des cas, une pancréatectomie dans 0 à 11 % des cas, une résection de métastases hépatiques dans 0 à 16% des cas et une cholécystectomie dans 2 à 20 % des cas (9). Pour réaliser une telle intervention, les patientes doivent être prises en charge au sein d'équipes entraînées avec un monitoring pré per et postopératoire intensif.

Trois sites anatomiques sont déterminants et peuvent être un frein à une chirurgie initiale :

- l'envahissement du confluent cavo-hépatique;
- l'engainement massif du pédicule hépatique ;
- l'intestin grêle et le mésentère (conservation 1,5 mètres d'intestin grêle minimum) (57).

Les caractéristiques de la patiente telles que l'âge, le Performance Status et les comorbidités sont l'autre frein majeur à cette chirurgie qu'il est important d'évaluer au départ.

L'effort chirurgical

L'objectif de la chirurgie est la résection complète puisque le reliquat nul en fin d'intervention (et pas inférieur à 1cm) est un facteur pronostique majeur en termes de survie globale et de survie sans récurrence, et paraît même plus important que l'étendue initiale de la maladie (3–5).

La survie dans les cancers de l'ovaire de stade avancé est directement liée à la taille du résidu tumoral en fin d'intervention que ce soit en cas de chirurgie initiale (5,69,70) ou en cas de chirurgie d'intervalles (71).

Les recommandations françaises sont donc consensuelles : l'effort chirurgical initial doit être réalisé chaque fois que possible. L'exérèse et la stadification complète sont

indispensables lorsqu'elles ne présentent pas de difficultés opératoires (stades II, IIIA et certains IIIB). Les chirurgies incomplètes avec résidu tumoral >1cm ne sont pas recommandées sauf à titre symptomatique. L'exérèse et la stadification nécessitent des compétences et des moyens techniques pour l'obtention de ce résultat (68).

La place de la lymphadénectomie dans les stades avancés

Dans les stades avancés, la place de la lymphadénectomie a été étudiée par plusieurs équipes. L'étude de Benedetti-Panici et al rapportait l'intérêt de la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique systématique sur la survie sans progression mais pas sur la survie globale chez les patientes qui avaient été opérées d'une chirurgie optimale (reliquat tumoral<1cm) pour un cancer de l'ovaire de stade avancé (6). L'étude de Du bois et al retrouvait un effet bénéfique de la lymphadénectomie sur la survie globale chez les patientes ayant un résidu tumoral nul (7). Enfin, les résultats de l'étude de Rouzier et al étaient en faveur d'un effet bénéfique significatif sur la survie spécifique, quel que soit le stade et l'extension de la maladie (8).

Les résultats de ces différentes études sont donc en faveur d'une lymphadénectomie totale chez les patientes ayant un stade avancé et une chirurgie complète.

Chirurgie initiale ou intervalaire

Selon les recommandations de 2009, basées en particulier sur la méta-analyse de Bristow 2006 (72) et l'essai randomisé de phase III Rose (73), si la chirurgie initiale ne permet pas une réduction complète du volume tumoral ou comporte une morbidité excessive, une chimiothérapie peut être réalisée pour 2 ou 3 cures avec objectif de réaliser une cytoréduction complète au cours d'une chirurgie d'intervalle. La cytoréduction après 6 cycles ne peut être envisagée que si la cytoréduction complète après 2 ou 3 cures n'est pas possible (68).

La chimiothérapie réalisée est alors un sel de platine associé au Paclitaxel.

En 2010, l'essai de phase III de Vergote et al a publié ses résultats sur la chirurgie initiale suivie de six cycles de chimiothérapie de type carboplatine (ou cisplatine) -paclitaxel (toutes les trois semaines) versus la chirurgie dite d'intervalle après chimiothérapie néo-adjuvante (trois cycles de carboplatine (ou cisplatine) -paclitaxel) et suivie de trois cycles de carboplatine (ou cisplatine) -paclitaxel pour les cancers de l'ovaire, tubaires ou péritonéaux primitifs de stades IIIC/IV (74). L'essai ne retrouvait pas de différence en survie globale et en survie sans progression entre les deux groupes. Le taux de résection complète était supérieur dans le groupe chirurgie d'intervalle : 80% dans le groupe chirurgie d'intervalle versus 40% dans le groupe chirurgie initiale. La chirurgie était moins longue et la morbidité per et postopératoire était moins importante dans le groupe chirurgie d'intervalle.

L'essai CHORUS présenté à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2013 par Kehoe S. et al, qui était une étude de non infériorité, ne retrouvait pas de bénéfice en survie sans progression de la chirurgie première versus chimiothérapie première. Les résultats ne sont pas encore publiés.

Les indications potentielles de la chimiothérapie néo-adjuvante sont : l'âge, le Performans Status, les comorbidités de la patiente, le stade (IV), le résidu nul impossible par le chirurgien expert, la morbidité potentielle postopératoire.

Complications postopératoires

La chirurgie de cytoréduction est une chirurgie extensive dont les complications sont directement liées aux gestes réalisés et à l'état général de la patiente. La morbidité doit être la plus faible possible pour ne pas retarder le début de la chimiothérapie. Les principales complications rapportées après cette chirurgie comportent les fistules digestives, les lymphocèles, les complications septiques et les complications pulmonaires en cas de chirurgie des coupes diaphragmatiques. La revue de la littérature de Chéreau et al rapporte les taux de

chaque complication (9). Les fistules digestives varient de 1,4 à 8,2% (ce risque est augmenté par les anti-angiogéniques tel que le bevacizumab), celles des lymphocèles de 0,6 à 32% en fonction du pourcentage de curage réalisé (8,2 à 100%), le pourcentage de complications septiques et d'autres complications (infection urinaire, décompensation de tares, complication pariétale) varient, respectivement, 3,7 à 41,4 % et de 11,2 à 36,2 %. Le pourcentage d'épanchements pleuraux en cas de chirurgie des coupes diaphragmatiques varie de 0 à 59%.

La lymphocèle est donc une complication postopératoire très fréquente après une chirurgie extensive de cancer de l'ovaire mais néanmoins peu étudiée dans la littérature. En effet, l'étude de Gauthier et al, étude qui s'intéressait spécifiquement à cette complication dans le cancer de l'ovaire, retrouvait un taux de 28% de lymphocèle symptomatique chez les patientes opérées d'un cancer de l'ovaire (10). Les symptômes décrits sont : fièvre, douleur abdominale, ténésme, hydronéphrose, œdème de membre inférieur, thrombose veineuse... Elle nécessite une ou plusieurs ponctions évacuatrices sous contrôle échographique ou tomodensitométrique, voire une reprise chirurgicale. Ces complications peuvent être à l'origine d'une augmentation de la durée d'hospitalisation et d'un retard au début de la chimiothérapie adjuvante, ces deux paramètres étaient significativement augmentés dans le groupe lymphocèle symptomatique (10).

Les facteurs de risque de la lymphocèle postopératoire des cancers gynécologiques décrits dans la littérature sont : l'étendue du curage, le nombre de ganglions retirés, l'envahissement ganglionnaire, l'indice de masse corporelle (IMC) et l'absence de ligature des vaisseaux lymphatiques (11–14). Le drainage lymphatique semble aussi être un facteur de risque de développer une lymphocèle (15,16,75). Dans l'étude de Gauthier et al, le nombre de ganglions >40 était un facteur de risque en analyse univariée et la chirurgie supra radicale (définie ultérieurement) était aussi un facteur de risque en analyses uni et multivariée. La

survie sans récurrence et la survie globale n'étaient pas différentes en présence ou non d'une lymphocèle symptomatique.

Aucun traitement préventif, ni curatif n'a réellement montré une efficacité sur la lymphorrhée et la lymphocèle postopératoire à l'heure actuelle (9,17).

La lymphocèle postopératoire reste le plus souvent asymptomatique et régresse spontanément (12).

2.2.2 La chimiothérapie (1^{ère} ligne)

Selon les recommandations SOR 2008 (Standards, Options, Recommandations) (76), les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stades III/IV et sans résidu macroscopique après chirurgie cytoréductive, doivent bénéficier d'une chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel pour un minimum de 6 cycles qui est le traitement de référence.

Une recherche de tumeur digestive doit être réalisée en cas de tumeur mucineuse bilatérale.

Une chimiothérapie intrapéritonéale à base de sels de platine, réalisée par une équipe ayant l'expérience de cette modalité thérapeutique, peut être proposée chez des patientes clairement informées sur les avantages en survie et sur les inconvénients (effets secondaires, difficultés d'application) de la chimiothérapie intrapéritonéale. En l'absence d'expérience de l'équipe soignante en chimiothérapie intrapéritonéale, la voie intraveineuse est préconisée.

Lorsque l'état physiologique de la patiente ne permet pas l'administration d'une chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel, il peut être proposé une mono chimiothérapie intraveineuse par carboplatine.

Les patientes peuvent être incluses dans un essai d'évaluation thérapeutique (76).

Pour le paclitaxel, le schéma dose dense hebdomadaire en association au carboplatine toutes les 3 semaines a été évalué versus le schéma classique (carboplatine-paclitaxel toutes les 3 semaines) et retrouvait un bénéfice en survie sans récurrence et survie globale pour ce nouveau schéma chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire stade FIGO 1988 II à IV (77).

L'essai MITO-7 publié en 2014 ne retrouvait pas de différence en termes de survie sans progression d'un schéma carboplatine et paclitaxel hebdomadaires versus carboplatine-paclitaxel toutes les trois semaines mais une amélioration de la qualité de vie et une baisse des effets toxiques (78).

2.2.3 La place du bevacizumab adjuvant

Le bevacizumab est une thérapie ciblée de type anti-angiogénique.

L'idée de cibler l'angiogenèse dans le cancer de l'ovaire est venue de la physiologie du cycle ovulatoire de l'ovaire. En effet, Ramakrishnan et al ont décrit une angiogenèse récurrente liée au VEGF suivie d'une régression vasculaire spécifique au cycle ovulatoire. L'expression du VEGF varie avec le cycle ovulatoire (79).

Sur le plan physiopathologique du cancer de l'ovaire, le VEGF augmente la perméabilité vasculaire, y compris la perméabilité des vaisseaux péritonéaux induisant le développement d'ascite (accumulation de fluide dans la cavité péritonéale) (79–81). L'accumulation d'ascite est associée à la progression (82,83). Cliniquement, une surexpression du VEGF et une angiogenèse tumorale du cancer de l'ovaire sont corrélées à une survie plus faible (83,84).

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui lie le VEGF empêchant la liaison au VEGFR. Il a une triple action : inhibition de la croissance tumorale, effet synergique avec les cytotoxiques, diminution de la dissémination métastatique (85).

Il obtient l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en décembre 2011 administré à la dose de 15mg/kg/j d'abord en association à la chimiothérapie carboplatine + paclitaxel (jusqu'à 6 cycles de traitement), puis poursuivi en monothérapie comme traitement d'entretien (15 cycles), comme traitement de première intention du cancer de l'ovaire aux stades FIGO IIIB, IIIC et IV. Deux études de phase III ont montré l'intérêt du bevacizumab sur la survie sans progression en adjuvant au carboplatine + paclitaxel (toutes les 3 semaines) dans les tumeurs épithéliales de l'ovaire opérées : l'essai GOG 02-18 et l'essai ICON7 (18,19).

Les résultats de l'essai GOG 02-18 retrouvaient une survie sans progression de 14,7 mois dans le groupe bevacizumab concomitant à la chimiothérapie et poursuivi en monothérapie (schéma posologique retenu par l'AMM) versus 10,6 mois dans le groupe

chimiothérapie seule soit une différence de 4,1 mois en faveur du groupe bevacizumab pour les stades FIGO III/IV (19). Cet essai montrait aussi que le bevacizumab associé à la chimiothérapie n'avait un intérêt que si le bevacizumab était poursuivi en maintenance.

L'étude ICON7 portait sur des cancers de l'ovaire débutant à haut risque (stades FIGO I-IIA avec grade 3 ou cellules claires) ou localement avancé (stades IIB-IV). La survie médiane sans progression ou décès étaient significativement améliorés dans le bras avec bevacizumab à la dose de 7,5mg/kg (19,8 mois vs. 17,4 mois) (18). Par ailleurs, l'effet était significativement bénéfique dans le sous groupe de patientes ayant eu une cytoréduction avec un reliquat > 1 cm mais pas dans le sous groupe de patientes ayant un reliquat \leq 1 cm en fin d'intervention à la fois en termes de survie sans progression et globale (18).

L'effet maximum est atteint au moment où le traitement par bevacizumab en maintenance est arrêté (GOG-0218 & ICON7). La durée de maintenance est en cours d'évaluation par l'essai BOOST (22 cycles versus 35 cycles).

En revanche, les deux essais n'ont pas montré de bénéfice en survie globale.

L'étude OCTAVIA a évalué la chimiothérapie adjuvante par carboplatine associé au paclitaxel hebdomadaire et au bevacizumab (7,5 mg/kg) puis un an de bevacizumab chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire stade IIIC/IV. La survie sans progression médiane est de 23,7 mois (IC95%=19,8-26,4) (86).

L'essai ROSIA est en cours afin d'évaluer le bevacizumab en adjuvant après chirurgie d'intervalle.

L'essai ANTALYA, en cours, s'intéresse à la place du bevacizumab en néo-adjuvant pour les stades avancés du cancer de l'ovaire, de la trompe ou péritonéal primitif non résécables d'emblée.

Le bevacizumab semble avoir un effet sur les ascites malignes des cancers de l'ovaire en phase palliative, en particulier par voie intra péritonéale ou intraveineuse, du fait de la

surexpression du VEGF dans les ascites malignes avec des ponctions moins fréquentes (20–23).

Les effets secondaires principaux décrits dans les différentes études étaient : hémorragies, hypertension artérielle, perforations gastro-intestinales, protéinurie (18,19).

Le délai entre l'instauration du bevacizumab et la chirurgie doit être au minimum de 4 semaines, après cicatrisation complète, et au second cycle de chimiothérapie si la chirurgie a été lourde avec résections-anastomoses digestives.

Les éléments de surveillance pendant le traitement en maintenance sont la tension artérielle, la protéinurie et la créatininémie.

En France, les premières recommandations en pratique clinique de Nice Saint Paul de Vence sur la thérapie ciblée dans le cancer de l'ovaire ont été publiées en 2012 (87). Il est recommandé de traiter les patientes en adjuvant :

- avec un résidu tumoral macroscopique après chirurgie de cytoréduction initiale pour les stades IIIB à IV,
- les stades IIIC-IV définitivement non résécables de façon complète.

Le bevacizumab est à discuter au cas par cas en RCP et avec la patiente en fonction du rapport bénéfice/risque :

- pour les stades IIIC/IV avec exérèse macroscopiquement complète lors de la chirurgie initiale
- après chirurgie d'intervalle après 3 ou 4 cycles de chimiothérapie néo adjuvante.

Actuellement dans une ère où le cancer de l'ovaire est considéré comme une entité hétérogène avec la création de classifications basées sur l'histopathologie, l'immunohistochimie et sur les altérations génétiques, la principale attente est une sélection moléculaire des patientes qui pourraient en bénéficier le plus car c'est une thérapie ciblée qui coûte cher, avec une toxicité potentielle et un bénéfice modeste.

3 Matériel et méthode

3.1 Population d'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective et monocentrique de patientes ayant un cancer épithélial de l'ovaire de stades IIIB, IIIC et IV de la classification FIGO 1988 et prises en charge chirurgicalement entre 2005 et 2014 à l'Institut Gustave Roussy. Les patientes ont toutes eu un traitement chirurgical correspondant à une chirurgie de cytoréduction complète avec curages pelviens et lombo-aortique. Les patientes étaient classées en deux groupes successifs : le groupe lymphocèle symptomatique et le groupe contrôle (sans lymphocèle symptomatique) puis le groupe bevacizumab adjuvant et le groupe contrôle (sans bevacizumab adjuvant).

Une lymphocèle symptomatique était définie par la présence d'une lymphocèle ayant entraîné de la fièvre, des douleurs abdominales, une occlusion digestive, une compression urétérale ou vasculaire. Elle nécessitait un traitement par ponction aspirative ou drainage évacuateur sous contrôle échographique ou scanner, voire d'une reprise chirurgicale.

3.2 Données étudiées

Les données cliniques et anatomopathologiques suivantes ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patientes : l'âge au diagnostic, indice de masse corporelle (kg/m^2), l'histologie définitive (séreux, mucineux ou autre).

Les données chirurgicales étaient aussi recueillies : type de chirurgie (standard, radicale ou supra radicale), le nombre de ganglions retirés, l'envahissement ganglionnaire et la durée d'hospitalisation.

Toutes les patientes étaient classées après résultats histologiques définitifs selon la classification FIGO 1988.

Les données thérapeutiques adjuvantes ou néo-adjuvantes comprenaient : la réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante et/ou adjuvante, la réalisation d'un traitement par

bevacizumab adjuvant. En cas de traitement par bevacizumab, le nombre de cycles, les effets secondaires et la raison d'arrêt prématuré du traitement étaient recueillis. En ce qui concerne les effets secondaires possiblement liés à la chirurgie (éventration, fistule ou perforation, et complication thromboembolique), l'information était recueillie dans les groupes avec et sans bevacizumab adjuvant.

Les patientes recevaient une chimiothérapie selon les protocoles conformes aux référentiels, à base de platine et le plus souvent associée au paclitaxel hebdomadaire ou toutes les trois semaines. Elles recevaient du bevacizumab à la dose de 15 mg/kg dans le cadre de protocole d'essai thérapeutique avant décembre 2011 puis dans le cadre de l'AMM ou de protocole d'essai thérapeutique à partir de 2011 et en l'absence de contre indication. Il était introduit au deuxième cycle de chimiothérapie. Il était arrêté en cas d'effets secondaires de grade 3.

En présence d'une lymphocèle symptomatique, on recueillait : les symptômes, la date de la première ponction, le nombre de ponction, la date de la dernière ponction. En cas de ponctions ou drainages répétés, il était réalisé une cytologie du liquide ponctionné.

3.3 Traitement chirurgical

Une chirurgie de cytoréduction complète était définie par l'absence de résidu tumoral macroscopique en fin d'intervention. Une chirurgie standard incluait une hystérectomie totale, une annexectomie bilatérale, une omentectomie, des biopsies péritonéales pelviennes et dans les gouttières coliques ainsi que les curages pelviens et lombo-aortique systématiques. Une chirurgie radicale correspondait à une chirurgie standard et une pelvectomie postérieure selon la technique d'Hudson. Cette procédure correspondait à une résection rectosigmoïdienne, une résection des organes génitaux internes et du péritoine pelvien en monobloc par un abord rétropéritonéal (88). Une chirurgie supra radicale était réalisée chez les patientes nécessitant une résection de coupes diaphragmatiques, une cholécystectomie, une splénectomie, toute

résection digestive autre que la résection sigmoïdienne ou l'appendicectomie et/ou une résection de vessie ou d'uretère.

Un curage systématique complet incluait l'ablation des ganglions pelviens et lombo-aortiques. Le curage pelvien retirait les groupes ganglionnaires iliaques communs, externes et obturateurs. Le curage lombo-aortique était réalisé par une approche transpéritonéale. La limite supérieure était la veine rénale gauche. Les chaînes pré-sacrée, latéro-cave et inter-aortico-cave étaient retirées. La chaîne latéro-aortique gauche comprenait le groupe sus et sous mésentérique et était également retirée. L'hémostase et la lymphostase étaient réalisées par coagulation et clips. Les pinces Ligasure® et Ultracision® étaient utilisées à la convenance du chirurgien. Les péritoines pelvien et paracolique n'étaient pas refermés. A la fin de la chirurgie, un drainage pelvien +/- lombo-aortique rétropéritonéal était mis en place. Pour les splénectomies ou chirurgies de coupole, un autre drain était placé à l'étage sus mésocolique. Les drainages étaient aspiratifs basse pression et retirés selon le rendement quotidien à l'appréciation du chirurgien (débit <300-500 mL par jour).

3.4 Surveillance

La surveillance après traitement comportait un examen clinique, une prise de sang avec réalisation d'un CA 125 tous les 4 mois pendant les deux premières années, tous les six mois pendant les trois années suivantes puis une fois par an les années suivantes. En cas de symptômes ou d'ascension du CA 125, un examen permettant de confirmer la récurrence était réalisé soit par un examen histologique si accessible à une biopsie ou sur la base d'une imagerie type scanner ou PET scanner. La localisation de la récurrence était recueillie dans chaque cas. La survie globale était définie par la durée séparant la date du diagnostic et la date de la mort ou la date du dernier examen de suivi pour les patientes vivantes (calculée en mois). La survie sans récurrence était définie par la durée séparant la date du diagnostic et la date de la première récurrence ou la date du dernier examen de suivi en l'absence de récurrence (calculée en mois).

3.5 Analyses statistiques

Survie sans récidence (SSR) et survie globale (SG)

Les estimations de la SSR à 2 ans et de la SG à 2 ans étaient réalisées à partir de l'analyse de la courbe d'estimation de Kaplan Meier.

Le test log Rank a été utilisé pour comparer les courbes de survie.

Analyse multivariée

Une analyse multivariée a été réalisée par un modèle de régression logistique pour évaluer le poids de chaque paramètre comme facteur de risque de lymphocèle symptomatique. Les variables qui, en analyse univariée avaient un $p < 0,2$ ou qui étaient étiquetées comme facteur de risque de lymphocèle symptomatique dans la littérature, étaient inclus dans l'analyse multivariée.

Autres analyses

Les données qualitatives ont été comparées à l'aide de test de χ^2 ou test exact de Fisher en cas de non-respect des conditions d'application du χ^2 . Les données quantitatives ont été comparées à l'aide de test t de Student ou test de Mann-Whitney en cas de non-respect des conditions d'application du test t . Le degré de significativité était fixé pour une valeur de p inférieure à 0,05.

Les données ont été saisies et traitées dans un tableau Excel (Microsoft) puis analysées à l'aide du logiciel R Studio (« R Studio », version 3.0.0, cran, <http://cran.cict.fr/index.html>).

4 Résultats

4.1 Caractéristiques de l'ensemble de la population

Entre 2005 et 2014, 255 patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire de stade FIGO IIIB, IIIC ou IV ont été opérées d'une chirurgie de cytodéruction complète avec curages pelviens et lombo-aortique sans maladie macroscopique résiduelle en fin d'intervention. L'âge et l'IMC médians étaient de 56,8 ans (extrêmes : 23,3-74,1) et 24 kg /m² (extrêmes : 16,6-40 ,8), respectivement. Les stades FIGO IIIB, IIIC et IV étaient retrouvés dans 1,6%, 90,6% et 7,8% des cas, respectivement. A l'analyse histologique définitive, les patientes présentaient un adénocarcinome séreux dans 75,5% et un adénocarcinome mucineux dans 3,6% des cas et une histologie autre dans 20,9% des cas.

Sur le plan chirurgical, une chirurgie standard était réalisée dans 23,1% des cas, radicale dans 9,8% des cas et supra radicale dans 67,1% des cas. Le nombre total médian de ganglions retirés était de 45,5 (extrêmes : 6-123), celui de ganglions pelviens était de 17 (extrêmes : 1-54) et lombo-aortiques de 27 (extrêmes : 5-82). Une chimiothérapie néo- adjuvante était réalisée dans 65,5% des cas et adjuvante dans 93,2% des cas avec un délai médian d'introduction de la chimiothérapie de 33 jours (extrêmes : 13-103). Un traitement par bevacizumab adjuvant était réalisé dans 24,5% des cas avec un délai médian entre chirurgie et introduction du bevacizumab de 58 jours (extrêmes : 27-134). Le nombre de cycles médians étaient de 16,5 (extrêmes : 1-36).

Le taux de lymphocèle symptomatique était de 33,6% des cas (85/253). 38,8 % des patientes présentant une lymphocèle symptomatique n'ont eu qu'une seule ponction. Lorsqu'elles étaient ponctionnées plus d'une fois, le nombre médian de ponction était de 3,5 (extrêmes : 2-20) et le nombre de jours médian entre première et dernière ponction était de 54 jours (extrêmes : 4-400).

Le suivi médian était de 34,8 mois (extrêmes : 1,3-107,4).

Le taux de récurrence dans notre population était de 62,4% (159/255). La récurrence était multifocale dans 35,2% des cas, péritonéale dans 46,5% des cas, ganglionnaire dans 10% des cas, parenchymateuse (hépatique, cérébrale, pleuro-pulmonaire) dans 6,9% des cas et biochimique dans 1,2% des cas.

Enfin, le taux de mortalité était de 29,8% (76/255).

Les caractéristiques démographiques, anatomopathologiques et thérapeutiques de notre population d'étude sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques de l'ensemble de la population	
Caractéristiques n(%)	Population n=255
Age médian (années) (extrêmes)	56,8 (23,3-74,1)
Indice de Masse Corporelle médian (kg/m2) (extrêmes)	24 (16,6-40,8)
Durée médiane d'hospitalisation jours (extrêmes)	13 (5-102)
Stade FIGO - IIIB - IIIC - IV	4 (1,6) 231 (90,6) 20 (7,8)
Histologie définitive - Séreux - Mucineux - Autres	191/253 (75,5) 9/253 (3,6) 53/253 (20,9)
Chirurgie - Standard - Radicale - Supra radicale	59 (23,1) 25 (9,8) 171 (67,1)
Nombre médian de ganglions retirés (extrêmes) - Nombre total - Nombre de ganglions pelviens - Nombre de ganglions lombo-aortiques	45,5 (6-123) 17 (1-54) 27 (5-82)
Envahissement ganglionnaire	174 (68,2)
Nombre médian de ganglions envahis (extrêmes)	4,5 (1-85)
Chimiothérapie néo adjuvante	167 (65,5)
Chimiothérapie adjuvante	233/250 (93,2)
Délai médian entre chirurgie et chimiothérapie adjuvante jours (extrêmes)	33 (13-103)
Bevacizumab adjuvant	61/249(24,5)
Délai médian entre chirurgie et bevacizumab adjuvant jours (extrêmes)	58 (27-134)
Nombre médian de cycles de bevacizumab (extrêmes)	16,5 (1-36)
Lymphocèle symptomatique	85/253 (33,6)
Délai médian entre chirurgie et première ponction jours (extrêmes)	34 (8-317)
Nombre de patientes ayant une seule ponction	33/85 (38,8)
Délai médian entre première et dernière ponction (extrêmes)	54 (4-400)
Nombre médian de ponction si >1 (extrêmes)	3,5 (2-20)
Suivi médian mois (extrêmes)	34,8 (1,3-107,4)
Récidive	159 (62,4)
Mortalité	76 (29,8)

4.2 La lymphocèle symptomatique : fréquence, facteurs de risque et impact sur la survie

4.2.1 Caractéristiques de la population selon la présence ou non d'une lymphocèle symptomatique

Une lymphocèle symptomatique était retrouvée chez 85 patientes (33,6%) et était absente chez 168 patientes (66,4%), qui correspond au groupe contrôle. Les deux groupes étaient comparables en termes d'âge, d'IMC, de stade FIGO, d'histologie définitive.

Les patientes atteintes d'une lymphocèle symptomatique avaient significativement plus souvent une chirurgie supra radicale par rapport au groupe contrôle, 76,5% (65/85) et 62,5% des cas (105/168), respectivement ($p=0,03$). Elles avaient tendance à avoir un nombre de ganglions retirés plus important dans le groupe lymphocèle versus groupe contrôle, 49 et 43 ganglions, respectivement ($p=0,08$). L'envahissement ganglionnaire et le nombre de ganglions envahis n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

Le délai médian de début de chimiothérapie était de 37 jours (extrêmes : 13-72) dans le groupe lymphocèle symptomatique et de 33 jours (extrêmes : 14-103) dans le groupe contrôle ($p=0,08$) ; la durée de séjour médiane était significativement plus longue dans le groupe lymphocèle symptomatique par rapport au groupe contrôle, de 14 jours (extrêmes : 5-102) et 12 jours (extrêmes : 6-73), respectivement ($p=0,02$).

En termes de thérapeutique néo adjuvante et adjuvante, les patientes atteintes d'une lymphocèle symptomatique n'avaient pas significativement plus de chimiothérapie néo ou adjuvante ; mais avaient tendance à avoir plus de bevacizumab adjuvant, 31,3% (26/83) contre 20,9% (34/163) ($p=0,07$), avec un nombre de cycles ou un délai entre chirurgie et introduction du bevacizumab équivalents dans les deux groupes. Les données démographiques, anatomo-pathologiques et thérapeutiques sont rapportées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques de la population selon la présence ou non d'une lymphocèle symptomatique			
Caractéristiques n(%)	Lymphocèle symptomatique n=85	Groupe contrôle n=168	P
Age médian (années) (extrêmes)	55,6 (23,3-74,5)	55,9 (25,3-71,0)	0,52
Indice de Masse Corporelle médian (kg/m2) (extrêmes)	24,3 (17,4-40,8)	23,9 (16,6-36,2)	0,18
Durée médiane de séjour hospitalier jours (extrêmes)	14 (5-102)	12 (6-73)	0,02
Stade FIGO			0,10
- IIIB	0 (0)	4 (2,4)	
- IIIC	75 (88,2)	154 (91,7)	
- IV	10 (11,8)	10 (6,0)	
Histologie définitive			0,27
- Séreux	67/84 (79,8)	122/167 (73,1)	
- Mucineux	1/84 (1,2)	8/167 (4,8)	
- Autres	16/84 (19,0)	37/167 (22,2)	
Chirurgie			
- Standard	14 (16,5)	44 (26,2)	0,08
- Radicale	6 (7,1)	19 (11,3)	0,28
- Supra radicale	65 (76,5)	105 (62,5)	0,03
Nombre médian de ganglions retirés (extrêmes)			
- Nombre total	49 (17-95)	43 (6-123)	0,08
- Nombre de ganglions pelviens	18 (6-47)	17 (1-54)	0,08
- Nombre de ganglions lombo-aortiques	31 (6-70)	25 (5-82)	0,14
Envahissement ganglionnaire	62 (72,9)	111 (66,1)	0,26
Nombre médian de ganglions envahis (extrêmes)	4 (0-31)	5 (0-85)	0,73
Délai médian entre chirurgie et chimiothérapie adjuvante jours (extrêmes)	37 (13-72)	33 (14-103)	0,08
Chimiothérapie néo adjuvante	58 (68,2)	106 (63,1)	0,42
Chimiothérapie adjuvante	79 (92,9)	152/163 (93,3)	0,93
Bevacizumab adjuvant	26/83 (31,3)	34/163 (20,9)	0,07
Nombre médian de cycles de bevacizumab (extrêmes)	16 (2-34)	16,5 (1-36)	0,69
Délai médian entre chirurgie et bevacizumab adjuvant jours (extrêmes)	59 (33-100)	56 (27-134)	0,43

4.2.2 Analyse multivariée : impact du bevacizumab sur la lymphocèle symptomatique

En analyse multivariée, il n'a pas été retrouvé de facteurs associés à la lymphocèle symptomatique. Seule la chirurgie supra radicale a tendance à être associée à la présence d'une lymphocèle symptomatique avec un Hazard Ratio (HR) à 1,78 (IC95%=0,97-3,38) et un $p=0,06$.

Le traitement par bevacizumab n'était pas significativement associé à la présence d'une lymphocèle symptomatique (HR=1,62 (IC95%= 0,87-3,01) $p=0,12$) (Tableau 6).

Tableau 6 : Analyse multivariée de l'association entre les potentiels facteurs de risque et la survenue de la lymphocèle symptomatique		
Co variables	Facteurs de risque	
	HR 95%IC	P
Bevacizumab	1,62 (0,87-3,01)	0,12
Chirurgie supra radicale	1,78 (0,97-3,38)	0,06
Stade FIGO IV	2,1 (0,79-5,56)	0,12
Nombre total de ganglions retirés>40	1,58 (0,90-2,83)	0,11
Envahissement ganglionnaire	1,40 (0,75-2,65)	0,29
Age>60ans	1,11 (0,61-2,01)	0,72
IMC>25	1,04 (0,98-1,1)	0,16

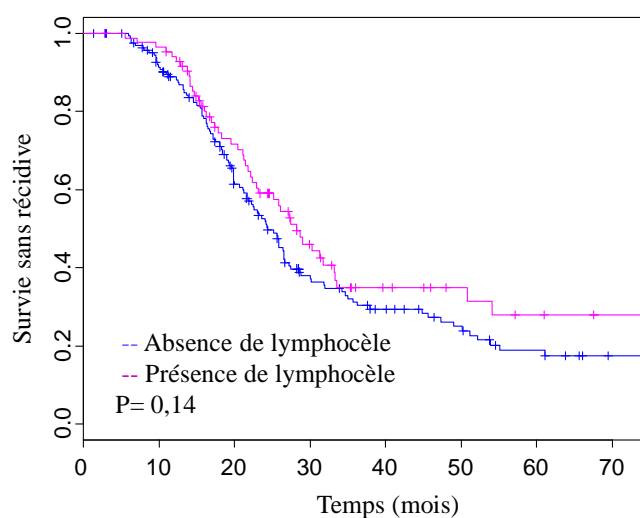
4.2.3 Survie sans récurrence à 2 ans en fonction de la présence ou non d'une lymphocèle symptomatique

Les temps de suivi médian et de récurrence étaient de 34,8 mois (extrêmes : 1,2-107,6) et de 28,7 mois, respectivement pour l'ensemble de la population.

Le temps de suivi médian était de 31,3 mois (extrêmes : 2,8-107,6) pour le groupe lymphocèle symptomatique et de 37,9 mois (extrêmes : 1,3-107,4) pour le groupe contrôle.

Le temps de récurrence médian était de 26,4 mois en l'absence de lymphocèle et de 33,2 mois en présence d'une lymphocèle symptomatique.

Le taux de survie sans récurrence à 2 ans était de 51,1% (IC95%= 43,6-59,9) en l'absence de lymphocèle et de 59% (IC95%= 48,8-71,3%) en présence d'une lymphocèle symptomatique (HR=0,77 (IC95%=0,55-1,09) p= 0,14) (Figure 7).



168	145	86	44	31	22	14	8
84	80	51	26	14	10	7	4

Figure 7 : Survie sans récurrence en fonction de la présence ou non d'une lymphocèle symptomatique

4.2.4 Survie globale à 2 ans en fonction de la présence ou non d'une lymphocèle symptomatique

Le taux de survie globale à 2 ans était de 89.3% (IC95%= 84.4 – 94.4) en l'absence de lymphocèle symptomatique et de 89.8% (IC95%= 83.3-96,8) en présence d'une lymphocèle symptomatique (HR=1,32 (IC95%=0,82-2,10) p= 0,24) (Figure 8).

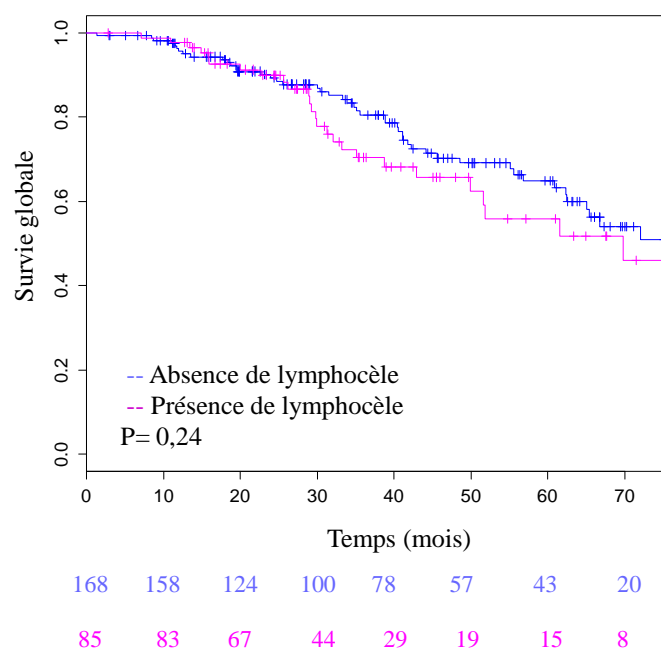


Figure 8 : Survie globale en fonction de la présence ou non d'une lymphocèle symptomatique

4.3 Le bevacizumab adjuvant : impact sur la survie et effets secondaires

4.3.1 Caractéristiques de la population selon l'instauration ou non d'un traitement adjuvant par bevacizumab

Les patientes ont des caractéristiques démographiques comparables (âge et IMC). La répartition des stades FIGO est aussi comparable dans les deux groupes. L'histologie est plus souvent un adénocarcinome séreux dans le groupe bevacizumab que dans le groupe contrôle 88,5% versus 71,5% ($p=0,02$). Le type de chirurgie est comparable dans les deux groupes ; en revanche, dans le groupe bevacizumab, les patientes ont eu un curage plus important (49 ganglions versus 43,5, $p=0,01$). L'envahissement ganglionnaire et le nombre de ganglions envahis n'étaient pas significativement différents dans les deux groupes. En termes de taux de chimiothérapie néo ou adjuvante, les deux groupes étaient comparables.

Le groupe de patientes traitées par bevacizumab semble avoir un taux de lymphocèle symptomatique plus important 44,3% versus 30,6% ($p=0,05$). . Le nombre de patientes ayant eu une seule ponction était comparable dans les deux groupes. Pour les patientes qui ont eu plusieurs ponctions, le délai entre la première et la dernière ponction et le nombre de ponctions n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes (Tableau 7).

Tableau 7 : Caractéristiques de la population en fonction du traitement par bevacizumab			
Caractéristiques n(%)	Bevacizumab n=61	Groupe contrôle n=188	P
Age médian (années) (extrêmes)	57,9 (23,4-70,4)	56,4 (24,1-74,1)	0,84
Indice de Masse Corporelle médian (kg/m2) (extrêmes)	24,0 (17,4-36,7)	23,9 (16,6-40,8)	0,82
Stade FIGO			0,25
- IIIB	1 (1,6)	3 (1,6)	
- IIIC	55 (90,2)	170 (90,4)	
- IV	5 (8,2)	15 (8,0)	
Histologie définitive			0,02
- Séreux	54 (88,5)	133/186 (71,5)	
- Mucineux	0 (0)	9/186 (4,8)	
- Autres	7 (11,5)	44/186 (23,7)	
Chirurgie			0,20
- Standard	9 (14,8)	48 (25,5)	
- Radicale	6 (9,8)	19 (10,1)	
- Supra radicale	46 (75,4)	121 (64,4)	
Nombre médian de ganglions retirés (extrêmes)			
- Nombre total	49 (19-123)	43,5 (6-108)	0,01
- Nombre de ganglions pelviens	17 (6-54)	17 (1-54)	0,35
- Nombre de ganglions lombo-aortiques	30 (7-82)	26 (5-73)	0,01
Envahissement ganglionnaire	44 (72,1)	126 (67,0)	0,46
Nombre médian de ganglions envahis (extrêmes)	5 (1-85)	4 (1-62)	0,15
Délai médian entre chirurgie et chimiothérapie adjuvante jours (extrêmes)	36 (16-70)	33 (13-103)	0,31
Chimiothérapie néo adjuvante	39 (64,0)	124 (66,0)	0,77
Chimiothérapie adjuvante	57 (93,4)	170/183 (92,9)	0,88
Lymphocèle symptomatique	27 (44,3)	57/186 (30,6)	0,05
Nombre de patientes ayant eu une seule ponction	10/27 (37)	22/57 (38,6)	0,89
Nombre médian de ponctions médian si >1 (extrêmes)	8 (2-16)	4 (2-20)	0,54
Délai médian entre première et dernière ponction jours (extrêmes)	33 (4-357)	74 (5-400)	0,33

4.3.2 Survie sans récurrence à 2 ans en fonction de l'instauration ou non d'un traitement adjuvant par bevacizumab

Le temps de suivi médian dans le groupe non traité par le bevacizumab était de 40,7 mois (extrêmes : 1,2-107,6) et de 27,1 mois (extrêmes : 13,7-75,4) dans le groupe traité par bevacizumab.

En l'absence de traitement par bevacizumab, la survie sans récurrence à 2 ans était de 48,5% (IC95%= 41,5-56,8) contre 71,3% (IC95%= 60,2-84,4) en présence d'un traitement par bevacizumab, ce résultat était significatif avec un HR à 0,6 (IC95%=0,41-0,91) et un $p=0,01$ (Figure 9). La survie médiane sans récurrence chez les patientes n'ayant pas reçu le bevacizumab était de 23 mois et celle des patientes ayant reçu le bevacizumab de 31,7 mois.

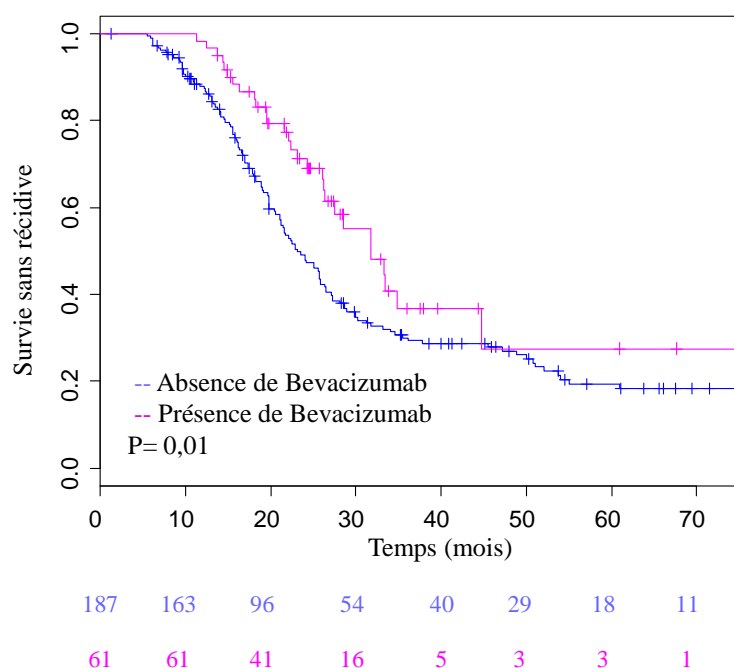


Figure 9 : Survie sans récurrence en fonction de l'instauration ou non d'un traitement adjuvant par bevacizumab

4.3.3 Survie globale à 2 ans en fonction de l'instauration ou non d'un traitement adjuvant par bevacizumab

En l'absence de traitement par bevacizumab, la survie globale à 2 ans était de 87,7% (IC95%= 83-92.8) contre 94,4% (IC95%= 88.5-100) en présence d'un traitement par bevacizumab, ce résultat était significatif avec un HR à 0,43 (IC95%= 0,18-1) et un $p=0,04$ (Figure 10). La survie globale médiane du groupe sans bevacizumab était de 66,8 mois et celle du groupe bevacizumab n'est pas atteinte sur la durée d'observation.

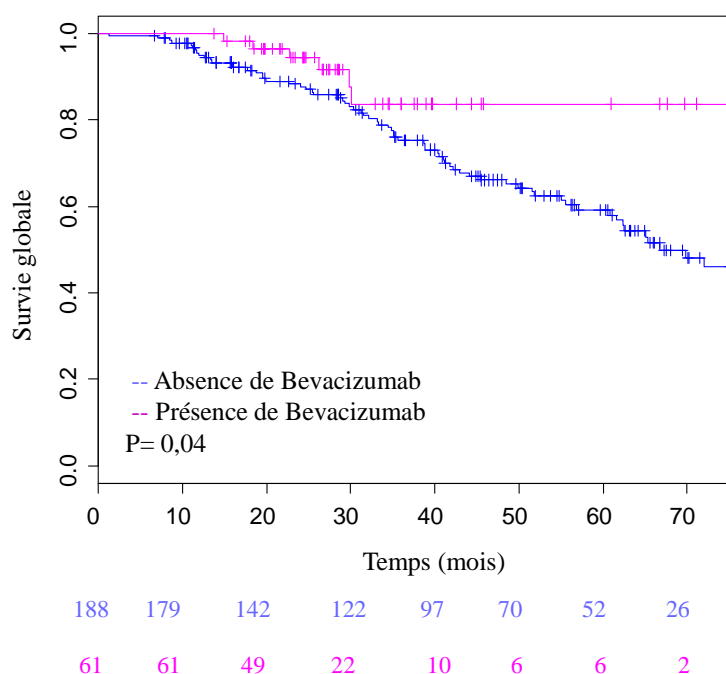


Figure 10 : Survie globale en fonction de l'instauration ou non d'un traitement adjuvant par bevacizumab

4.3.4 Effets secondaires dans la cohorte de patientes traitées par bevacizumab

Dans notre cohorte de patientes, les principaux effets secondaires retrouvés sont : l'hypertension artérielle dans 32,1% des cas (17/53), les manifestations hémorragiques dans 20,7% des cas (11/53) et la protéinurie dans 9,4% des cas (5/53).

32,1% des patientes ont bien toléré le traitement sans plainte fonctionnelle (Tableau 8).

Pour les complications postopératoires comparables, les éventrations abdominales sont retrouvées dans 9,4% des cas (5/53) dans le groupe bevacizumab et dans 6,9% des cas (13/188) dans le groupe contrôle. Dans le groupe bevacizumab, 4 patientes ont présenté une fistule digestive, soit 7,5% des cas contre 13 dans le groupe contrôle (6,9%). Des manifestations thrombo-emboliques ont été retrouvées chez quatre patientes (7,5%) dans le groupe bevacizumab et chez 12 dans le groupe contrôle (6,4%).

Sur 55 patientes pour lesquelles on a les informations exactes des modalités du traitement, 63,6% (35/55) des patientes ont reçu le traitement jusqu'au bout. 23,6% des patientes (13/55) n'ont pas reçu le traitement jusqu'au bout pour des complications sévères de type perforation ou fistule digestive, complications rénales sévères. Le nombre de cycles médian était de 7 chez ces patientes (extrêmes= 1-33).

10,9% des patientes (6/55) ont arrêté prématurément pour reprise de l'évolutivité tumorale.

Tableau 8 : Effets secondaires du bevacizumab	
Symptômes n(%)	Population n=53
Hypertension artérielle	17(32,1)
Saignements (épistaxis, gingivorragie, rectorragie)	11(20,7)
Protéinurie	5(9,4)
Eventration	5(9,4)
Fistule digestive ou perforation	4(7,5)
Thrombo-embolie (artérielle ou veineuse)	4(7,5)
Ulcère gastro-duodéal	1(1,9)
Aucun	17(32,1)
Absence d'information	8/61 (13,1)

5 Discussion

Fréquence de la lymphocèle postopératoire dans les cancers de l'ovaire de stade avancé

Dans notre étude, la lymphocèle symptomatique est une complication fréquente puisqu'elle est touchée 33,6% des patientes dans une cohorte de femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stades FIGO 1988 IIIB, IIIC, IV et traitées chirurgicalement d'une cytoréduction complète (reliquat tumoral nul en fin d'intervention). C'est la seule étude de cette taille qui pose la question de la lymphocèle postopératoire dans une population homogène de cancer de l'ovaire de stade avancé ayant une chirurgie complète et des curages systématiques. Elle soulève aussi la question de la qualité de vie de ces patientes en postopératoire, par sa fréquence.

Dans la littérature, la plupart des études qui se sont intéressées à cette complication ont une population hétérogène de patientes atteintes d'un cancer gynécologique et retrouvent des taux variant de 19-32% de lymphocèles diagnostiquées par imagerie postopératoire systématique (donc symptomatiques et asymptomatiques) dans le sous groupe cancer de l'ovaire (12,89).

La lymphocèle survient dans les semaines qui suivent la chirurgie, le plus souvent asymptomatique et de régression spontanée (12).

L'étude de Gauthier et al, qui avait une population ressemblante à la notre et issue du même centre (en dehors du traitement par bevacizumab qui n'avait pas l'AMM) retrouvait un taux de 28% (10).

Dans le cancer de l'ovaire, le taux de lymphocèle varie selon l'extension du curage et la chirurgie. Dans une étude de Chéreau et al, le taux de lymphocèle postopératoire symptomatique était de 7% chez des patientes opérées d'un curage lombo-aortique dans 59% des cas et d'une résection complète dans 71% des cas (90).

La revue de la littérature de Chéreau et al qui étudiait les complications postopératoires d'une chirurgie radicale pour des stades avancés de cancer de l'ovaire

retrouvait un taux de lymphocèle postopératoire variant de 0,6 à 56% dans la littérature mais le taux de curages lombo-aortiques variait de 8,2 à 100% et les chirurgies étaient plus ou moins extensives (9).

En effet, dans notre population, les deux tiers des patientes ont été opérées d'une chirurgie extensive (supra radicale) étant donné le stade avancé (IIIB, IIIC et IV) et ont toutes été opérées d'un curage pelvien et lombo-aortique dans une maladie où la chirurgie complète (reliquat tumoral nul) est reconnue comme facteur pronostique majeur (3) et où le curage ganglionnaire a un bénéfice démontré (7,8), mais ce qui peut aussi expliquer la fréquence élevée de cette complication.

La fréquence de la lymphocèle postopératoire soulève la question de la qualité de vie de ces patientes ayant eu une chirurgie extensive. Si on regarde plus précisément ces patientes dans notre étude, on constate que 38,8% de ces patientes n'ont qu'une seule ponction, soit plus d'un tiers des patientes. Pour les autres patientes, le nombre médian de ponctions était de 3,5, ce qui est finalement faible et le nombre de jours médian entre la première et la dernière ponction était de 54 jours. Par ailleurs, la durée d'hospitalisation était significativement allongée de deux jours dans le groupe lymphocèle, ce qui était déjà le cas dans l'étude de Gauthier et al (10). Au vu de l'extension de la chirurgie chez ces patientes, cette complication ne semble pas avoir beaucoup d'impact sur la qualité de vie en termes de déplacements engendrés par les ponctions et de durée d'hospitalisation. D'autres études seraient nécessaires pour évaluer spécifiquement la qualité de vie de ces patientes.

Facteurs de risque de lymphocèle postopératoire et prévention

Dans notre étude, le seul facteur de risque de lymphocèle symptomatique retrouvé est la chirurgie supra radicale en analyse univariée et aucun n'a été retrouvé en analyse multivariée. Le nombre de ganglions retirés, l'envahissement ganglionnaire, l'IMC n'ont pas

été retrouvés comme ayant un impact sur la survenue d'une lymphocèle en analyses uni et multivariée.

Dans la littérature, l'étude de Gauthier et al qui avait une population de cancer de l'ovaire tout stade FIGO (mais 94,3% de stade III et IV) retrouvait un effet de la chirurgie supra radicale sur la survenue de la lymphocèle en analyses uni et multivariée et le nombre de ganglions retirés >40 en analyse univariée, uniquement. Notre étude, qui est la plus grande série de la littérature, confirme l'effet de la chirurgie supra radicale sur la survenue de la lymphocèle en analyse univariée, uniquement.

Les autres facteurs de risque de lymphocèle postopératoire dans les cancers gynécologiques décrits dans la littérature sont l'IMC élevé, l'extension du curage, l'envahissement ganglionnaire, l'absence de ligature des vaisseaux lymphatiques, le drainage rétropéritonéal postopératoire, la radiothérapie postopératoire et la chirurgie ouverte (11,12,14–16,75).

Dans les cancers gynécologiques, le drainage rétropéritonéal postopératoire après lymphadénectomie a été étudié par la Cochrane. Il avait un effet délétère sur la survenue de la lymphocèle et le drainage intrapéritonéal était associé à un risque de survenue de lymphocèle symptomatique quand le péritoine pelvien n'est pas refermé (75). Dans notre étude, toutes les patientes ont eu un drainage postopératoire intrapéritonéal+/- rétropéritonéal en lombo-aortique dans le cadre d'une chirurgie extensive avec le plus souvent des anastomoses digestives et des péritonectomies étendues, ce qui ne correspond pas à la population étudiée dans la Cochrane. Il n'y a pas d'étude qui pose le problème du drainage dans une chirurgie extensive et donc pas d'étude qui s'applique à notre cohorte très spécifique de patientes. L'intérêt du drainage postopératoire de ces patientes n'est pas la surveillance de l'apparition d'une lymphocèle mais surtout des complications postopératoires à court terme (hémorragie, lâchage de suture anastomotique), ce qui justifie sa mise en place en l'absence d'études plus poussées sur le sujet.

En ce qui concerne la prévention de la lymphocèle postopératoire, une revue de la littérature de Gauthier et al s'était spécifiquement intéressée aux moyens préventifs à disposition dans les cancers gynécologiques (17). Aucune méthode préventive ne semblait éliminer le risque de lymphorrhées et de lymphocèles postopératoires. Cependant, l'utilisation de la coelioscopie, la non fermeture du péritoine, l'absence de drainage et une lymphostase soigneuse aux clips permettaient de les réduire sensiblement.

Des techniques nouvelles sont actuellement évaluées pour prévenir la lymphocèle postopératoire : colle, patch de collagène, énergies nouvelles... (91–94)

Enfin, l'information de l'albumine pré opératoire chez nos patientes, facteur qui pourrait aggraver la survenue d'une lymphocèle quand elle est diminuée, n'a pu être recueillie. En effet, l'information était présente chez moins de la moitié des patientes et n'a donc pas été exploitée.

Bevacizumab et lymphocèle postopératoire

Dans notre étude, le bevacizumab avait tendance à augmenter la survenue d'une lymphocèle symptomatique en analyse univariée ($p=0,07$), ce qui n'est pas retrouvé en analyse multivariée ($HR=1,62$ ($IC_{95\%}=0,87-3,01$) $p=0,12$). En effet, si on regarde les différences entre le groupe bevacizumab adjuvant et le groupe contrôle, on constate qu'il y a plus de ganglions retirés lors du curage lombo-aortique dans le groupe bevacizumab et ceci, significativement ($p=0,01$), ce qui peut expliquer la tendance en analyse univariée.

Par ailleurs, le bevacizumab n'a pas d'impact sur le nombre de ponctions de la lymphocèle, ni sur la durée entre la première et dernière ponction dans notre cohorte et donc sur la qualité de vie des patientes ayant une lymphocèle symptomatique.

Notre étude est la première à étudier l'impact du bevacizumab sur la survenue de la lymphocèle symptomatique dans les cancers de l'ovaire de stade avancé et ne retrouve donc pas d'effet.

Dans la littérature, le bevacizumab par voie intra veineuse ou intra péritonéale semble avoir une place dans les ascites carcinomateuses ovarienne en phase palliative et diminuer le nombre de ponctions (20–23). Cette action bénéfique peut être expliquée par la surexpression du VEGF dans le liquide. En effet, l'étude de Kobold et al retrouvait une surexpression du VEGF dans les ascites carcinomateuses, ce qui correspond à une cible réelle de cette thérapie alors que dans les ascites non carcinomateuses, le VEGF n'était que très peu surexprimé, la différence était significative (21). Dans notre étude, les patientes ayant une lymphocèle ponctionnée à plusieurs reprises ont eu une cytologie péritonéale qui ne retrouvait pas de cellules tumorales, et par analogie, le VEGF ne devait pas être surexprimé. Nos résultats sont donc intuitivement en accord.

Impact de la lymphocèle postopératoire sur la survie

La lymphocèle postopératoire n'a pas d'impact sur la survie sans récurrence et la survie globale dans notre cohorte de patientes. Ces résultats sont en accord avec l'étude de Gauthier et al (10). Aucune autre étude n'a été retrouvée sur ce sujet dans la littérature et notre étude est la plus grande série sur cette question.

L'étude de Gauthier et al retrouvait un retard significatif à l'introduction de la chimiothérapie dans le groupe lymphocèle symptomatique. Il n'a pas été retrouvé de retard à l'introduction des thérapeutiques adjuvantes (chimiothérapie et bevacizumab) dans notre cohorte, ce qui peut expliquer en partie l'absence d'impact de la lymphocèle symptomatique sur la survie. Ceci peut s'expliquer par l'habitude prise des oncologues à introduire le traitement adjuvant même en cas de lymphocèle symptomatique.

Cette série, plus grande que celle de Gauthier et al, confirme donc l'absence d'impact de la lymphocèle symptomatique sur la survie, information importante car c'est la complication postopératoire la plus fréquente des curages. Ce résultat majeur ne remet donc pas en question la nécessité de réaliser les curages chez ces patientes sachant que la morbidité

postopératoire du geste n'a pas d'impact sur la survie et que la nécessité de sa réalisation a été montrée à plusieurs reprises dans les grandes études (6-8).

Au total, les résultats en termes de qualité de vie (précédemment décrite) et de survie ne remettent pas en question la nécessité du curage dans cette cohorte de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade avancé et dont le pronostic reste mauvais, encore aujourd'hui.

Impact du bevacizumab adjuvant sur la survie chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade avancé et opérées d'une cytoréduction complète

Notre étude retrouve un impact significatif du bevacizumab adjuvant sur la survie sans récurrence avec un HR à 0,6 (IC95%=0,41-0,91 et $p=0,01$) et sur la survie globale avec un HR à 0,43 (IC95%= 0,18-1 et $p=0,04$) dans une population de femmes ayant un stade avancé et opérées d'une cytoréduction complète initiale dans un tiers des cas et intervallaire dans deux tiers des cas. Le gain en mois est de 8,7 mois passant de 23 mois dans le groupe sans bevacizumab à 31,7 mois dans le groupe bevacizumab.

Ces résultats sont à interpréter avec précaution puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective unicentrique avec un suivi médian moins long dans le groupe bevacizumab 27,1 mois que dans le groupe contrôle, 40,7 mois (expliqué par la date d'AMM du bevacizumab). Par ailleurs, lorsqu'on compare le groupe bevacizumab versus groupe contrôle, on constate que le nombre de ganglions retirés est significativement plus important dans le groupe bevacizumab 49 versus 43,5 ($p=0,01$) et que l'histologie est plus souvent un adénocarcinome séreux dans le groupe bevacizumab 88,5% versus 71,5% dans le groupe contrôle ($p=0,02$).

Tout d'abord, l'extension du curage (en nombre de ganglions) est un facteur de confusion potentiel. Les études qui ont étudié la lymphadénectomie systématique dans les cancers de l'ovaire de stade avancé et opérés de façon optimale ont retrouvé un bénéfice en termes de survie sans récurrence et de survie globale (6-8), ce qui en fait une partie essentielle de la chirurgie chez ces patientes. Plus précisément, dans l'étude de Panici et al (6), le nombre

médian de ganglions retirés (pelviens et lombo-aortique) était de 51,5 (41-70) et retrouvait un impact bénéfique sur la survie sans récurrence chez des patientes opérées d'une cytoréduction avec un résidu tumoral ≤ 1 cm dans 60% des cas et nul dans 37% des cas. Dans notre étude, le nombre de ganglions est sensiblement identique pour le groupe bevacizumab et moindre dans le groupe contrôle mais les deux groupes ont un reliquat tumoral nul en fin d'intervention dans 100% des cas.

L'histologie peut aussi être un facteur de confusion. L'étude de Du Bois et al (3) retrouvait que l'histologie mucineuse était de moins bon pronostic que l'histologie séreuse en analyse uni et multivariée sur la survie sans progression et la survie globale chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade avancé. Dans notre étude, le groupe traité par bevacizumab adjuvant a significativement plus d'adénocarcinome séreux et moins de mucineux que le groupe contrôle.

Les essais thérapeutiques de phase III qui ont étudié le bevacizumab en adjuvant dans les cancers ovariens de stade avancé et ont d'ailleurs permis l'AMM du bevacizumab dans ce contexte, sont les études GOG 02-18 et ICON7 (18,19).

Les résultats de l'essai GOG 02-18 retrouvaient une survie sans progression de 14,7 mois dans le groupe bevacizumab concomitant à la chimiothérapie et poursuivi en monothérapie versus 10,6 mois dans le groupe chimiothérapie seule, soit une différence de 4,1 mois en faveur du groupe bevacizumab pour les stades FIGO III avec reliquat tumoral $< \text{ou} > 1$ cm et les stades IV (19). La chirurgie avait un reliquat tumoral < 1 cm en fin d'intervention dans 35% des cas.

L'étude ICON7 portait sur des cancers de l'ovaire débutant à haut risque (stade FIGO I-IIA avec grade 3 ou cellules claires) ou localement avancé (stade IIB-IV). La chirurgie n'était pas optimale dans 28% des cas (inopérables ou résidu tumoral > 1 cm). La survie médiane sans progression ou décès était significativement améliorée dans le bras avec bevacizumab (19,8 mois vs. 17,4 mois) (18).

Ces essais (de plus haut niveau de preuve) retrouvaient un effet modeste sur la survie sans progression et ne retrouvaient pas d'effet sur la survie globale du bevacizumab adjuvant après une chirurgie première.

Dans notre étude, la survie médiane sans récurrence des patientes n'ayant pas reçu le bevacizumab était de 23 mois et celle ayant reçu le bevacizumab de 31 mois, ce sont des chiffres supérieurs aux deux essais car ce n'est pas la même population de patientes. Elles ont toutes eu une cytoréduction complète avec un reliquat nul en fin d'intervention et un curage ganglionnaire systématique dans notre étude, facteurs pronostiques reconnus. Il est donc difficile de comparer ces résultats.

Néanmoins, le gain de 8,7 mois dans notre population est important, ce que ne prédisait pas l'essai d'ICON 7. En effet, dans l'essai ICON 7, l'effet du bevacizumab est significatif dans le sous groupe de patientes qui n'avait pas eu une chirurgie complète (résidu tumoral >1cm ou stade IV) que ce soit en survie sans progression ou en survie globale, et n'était pas significatif dans le sous groupe de patientes ayant un reliquat ≤ 1 cm en fin d'intervention. Ce sous groupe avait des maladies à haut risque de progression, l'effet positif du bevacizumab semblait être lié à la persistance d'une activité tumorale chez ces patientes (18).

Notre étude ne confirme pas ce résultat, les patientes de stade avancé semblent avoir un bénéfice important de ce traitement en adjuvant après une chirurgie complète initiale ou intervalaire.

L'essai ROSIA qui étudie l'effet du bevacizumab adjuvant après une cytoréduction intervalaire est encore en cours.

Notre étude soulève donc la question de l'intérêt du bevacizumab chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade avancé et opérées d'une cytoréduction complète qui semble aussi avoir un effet positif sur la survie spécifiquement dans ce groupe de patientes et

n'a jamais été étudié dans la littérature. L'explication n'est pas claire et des études de plus haut niveau de preuve seraient nécessaires afin de confirmer ou non ce résultat.

Actuellement, on attend aussi une sélection moléculaire des patientes qui pourraient bénéficier le plus du traitement par bevacizumab car c'est une thérapie ciblée qui coûte cher, avec une toxicité potentielle et un bénéfice qui reste modeste dans les essais thérapeutiques.

Effets secondaires du bevacizumab

Dans notre étude, on retrouve les effets secondaires classiquement décrits, avec en particulier l'HTA, la protéinurie, les saignements dans des proportions équivalentes aux essais thérapeutiques de phase III (18,19). Si on regarde les complications postopératoires, le taux d'événement était de 9,4% chez les patientes traitées par bevacizumab et de 6,9% chez les patientes non traitées par bevacizumab, ce qui est comparable. Pour les manifestations thromboemboliques, on retrouvait des taux de 7,5% et 6,4% dans le groupe bevacizumab versus contrôle. Les manifestations thromboemboliques sont de l'ordre 6-7% dans les essais GOG 02-18 et ICON7, ce qui est aussi comparable.

En revanche, dans notre cohorte, on retrouve plus d'événements gastro-intestinaux (perforation, fistule) avec le bevacizumab dans 7,5% des cas versus des taux de 2-3% dans la littérature (18,19), mais ce chiffre est comparable dans le groupe sans bevacizumab, de 6,9% dans notre étude, ce qui est probablement lié à l'extension de la chirurgie chez nos patientes dans un but de résection complète et qu'on ne retrouve pas dans les essais thérapeutiques précédemment décrits. Le taux de résection digestive était de 52,4% dans notre série et n'était pas indiqué dans les essais GOG 02-18 et ICON 7. Et si on regarde dans la littérature, le taux de fistules digestives dans ces chirurgies extensives en dehors de tout traitement par bevacizumab est évalué de 1,4 à 8,2% avec des taux de résection de 29,2 à 100% des patientes, ce qui est comparable à notre taux. Par ailleurs, le délai d'introduction du bevacizumab était bien respecté, au deuxième cycle de chimiothérapie au vu de l'extension de

la chirurgie et des anastomoses digestives (58 jours médian dans notre population) afin de diminuer le risque de fistules ou perforations digestives, comme le proposent les recommandations françaises (87).

Notre étude souligne donc que la morbidité postopératoire liée au bevacizumab chez cette population de patientes opérées d'une chirurgie extensive est acceptable en l'introduisant au deuxième cycle de chimiothérapie.

Néanmoins, une proportion non négligeable de patientes ont arrêté le traitement en cours du fait de la toxicité du traitement, soit 23,6 % des patientes. Le nombre de cycles médian était de 7 (extrêmes : 1-33). Le taux d'arrêt du traitement était de 14,6 % dans l'essai ICON 7 et le nombre de cycle médian chez ces patientes n'était pas précisé (19). Ce point est à considérer et justifie une surveillance accrue de ces patientes pendant toute la durée du traitement.

Les limites de l'étude

Les limites de notre étude sont, d'une part, liées à la validité interne de l'étude : c'est une étude observationnelle, rétrospective. En revanche, les données sont exhaustives et recueillies sur dossier informatique, ce qui diminue les biais de sélection.

D'autre part, si on regarde la validité externe de l'étude, c'est une étude unicentrique réalisée dans un centre de lutte contre le cancer avec des chirurgiens expérimentés pour cette pathologie et des réunions de concertation pluridisciplinaire qui respectent les recommandations. La prise en charge a donc été optimale et uniforme.

L'effectif des patientes ayant reçu le bevacizumab n'est pas élevé (61 patientes), ce qui peut manquer de puissance pour évaluer l'effet du bevacizumab sur la lymphocèle. Ce faible effectif est lié à l'introduction récente du bevacizumab dans la prise en charge (l'AMM du bevacizumab datant de décembre 2011) mais cela reste la première étude à s'intéresser à

l'effet du bevacizumab sur la lymphocèle et sur la survie dans une cohorte de femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade avancé et opérées d'une chirurgie complète.

6 Conclusion

Notre étude, qui est la plus grande série homogène sur le sujet, confirme que la lymphocèle est une complication fréquente des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire de stade avancé ayant eu une chirurgie complète avec un taux supérieur à 30%. Malgré ce taux élevé, la lymphocèle postopératoire n'a pas d'impact sur la survie sans récurrence et globale, ce qui ne remet pas en question la nécessité du curage chez ces patientes. Par ailleurs, la qualité de vie postopératoire de ces patientes ne semble pas être très altérée avec un nombre de ponctions et un allongement de la durée d'hospitalisation acceptables, question importante vu le pronostic de cette maladie. Il n'a pas été retrouvé de facteur de risque indépendant de survenue de lymphocèle symptomatique chez ces patientes, et seule la chirurgie supra radicale augmente le taux de lymphocèle symptomatique en analyse univariée. Le bevacizumab n'a pas d'impact bénéfique ou délétère sur la survenue, le nombre de ponctions nécessaires et la durée de la lymphocèle postopératoire dans notre cohorte.

Notre étude retrouve un bénéfice en survie sans récurrence avec un gain de 8,7 mois du bevacizumab adjuvant dans cette cohorte de patientes de stade avancé et opérées d'une chirurgie complète initiale ou intervalaire, ce que ne prédisaient pas les résultats de l'essai ICON 7. Ces résultats donnent des pistes intéressantes dans ce groupe particulier de patientes afin d'améliorer la survie des cancers de l'ovaire de stade avancé, contrôlées par le traitement initial et d'autres études de plus haut niveau de preuve sont nécessaires pour confirmer ce résultat.

Néanmoins, il paraît actuellement nécessaire de trouver un réel groupe cible de patientes, sur le plan moléculaire, qui pourrait en bénéficier d'une façon optimale dans une ère où le cancer de l'ovaire est considéré comme une entité hétérogène et où la thérapie ciblée est un traitement qui coûte cher et non dénué d'effets toxiques.

7 Références

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1 mars 2015;136(5):E359-86.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. janv 2013;63(1):11-30.
3. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 15 mars 2009;115(6):1234-44.
4. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin W-CM, Pisani AL, Peticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. août 2003;90(2):390-6.
5. Eisenkop SM, Spirtos NM, Lin W-CM. « Optimal » cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: a commentary. *Gynecol Oncol*. oct 2006;103(1):329-35.
6. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 20 avr 2005;97(8):560-6.
7. Du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J, et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2010;28(10):1733-9.

8. Rouzier R, Bergzoll C, Brun J-L, Dubernard G, Selle F, Uzan S, et al. The role of lymph node resection in ovarian cancer: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* nov 2010;117(12):1451-8.
9. Chéreau E, Ballester M, Lesieur B, Selle F, Coutant C, Rouzier R, et al. [Complications of radical surgery for advanced ovarian cancer]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* janv 2011;39(1):21-7.
10. Gauthier T, Uzan C, Lefeuvre D, Kane A, Canlorbe G, Deschamps F, et al. Lymphocele and ovarian cancer: risk factors and impact on survival. *The oncologist.* 2012;17(9):1198-203.
11. Ghezzi F, Uccella S, Cromi A, Bogani G, Robba C, Serati M, et al. Lymphoceles, lymphorrhea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. *Ann Surg Oncol.* janv 2012;19(1):259-67.
12. Kim HY, Kim JW, Kim SH, Kim YT, Kim JH. An analysis of the risk factors and management of lymphocele after pelvic lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc.* déc 2004;36(6):377-83.
13. Clarke-Pearson DL, Jelovsek FR, Creasman WT. Thromboembolism complicating surgery for cervical and uterine malignancy: incidence, risk factors, and prophylaxis. *Obstet Gynecol.* janv 1983;61(1):87-94.
14. Gallotta V, Fanfani F, Rossitto C, Vizzielli G, Testa A, Scambia G, et al. A randomized study comparing the use of the Ligaclip with bipolar energy to prevent lymphocele during laparoscopic pelvic lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Am J Obstet Gynecol.* nov 2010;203(5):483.e1-6.
15. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cutillo G, D'Andrea G, di Palumbo VS, Conte M, et al. A randomized study comparing retroperitoneal drainage with no drainage after lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* juin 1997;65(3):478-82.

16. Morice P, Lassau N, Pautier P, Haie-Meder C, Lhomme C, Castaigne D. Retroperitoneal drainage after complete Para-aortic lymphadenectomy for gynecologic cancer: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* févr 2001;97(2):243-7.
17. Gauthier T, Gouy S, Uzan C, Kane A, Morice P. [Prevention of lymphoceles and gynaecologic cancers]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* déc 2011;39(12):698-703.
18. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 29 déc 2011;365(26):2484-96.
19. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 29 déc 2011;365(26):2473-83.
20. Hamilton CA, Maxwell GL, Chernofsky MR, Bernstein SA, Farley JH, Rose GS. Intraperitoneal bevacizumab for the palliation of malignant ascites in refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* déc 2008;111(3):530-2.
21. Kobold S, Hegewisch-Becker S, Oechsle K, Jordan K, Bokemeyer C, Atanackovic D. Intraperitoneal VEGF inhibition using bevacizumab: a potential approach for the symptomatic treatment of malignant ascites? *The Oncologist.* déc 2009;14(12):1242-51.
22. Eskander RN, Tewari KS. Emerging treatment options for management of malignant ascites in patients with ovarian cancer. *Int J Womens Health.* 2012;4:395-404.
23. Smolle E, Taucher V, Haybaeck J. Malignant ascites in ovarian cancer and the role of targeted therapeutics. *Anticancer Res.* avr 2014;34(4):1553-61.
24. INCa. Incidence et mortalité estimées des cancers en France métropolitaine chez la femme en 2012 [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-indicateurs/1-types-cancer/9-cancer-sein/1-epidemiologie-du-cancer-du-sein-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalite/46-incidence-mortalite-estimees-cancers-france-metropolitaine-femme-2012.html>

25. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 - Partie 1 Tumeurs solides. Institut de Veille Sanitaire; 2013.
26. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 26 janv 2008;371(9609):303-14.
27. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana Cerf, N, Bossard N. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007- Etude à partir des registres du réseau Francim. Saint Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2013 p. 412.
28. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 avr 2007;25(11):1329-33.
29. Berchuck A, Carney M, Lancaster JM, Marks J, Futreal AP. Familial breast-ovarian cancer syndromes: BRCA1 and BRCA2. *Clin Obstet Gynecol*. mars 1998;41(1):157-66.
30. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, Takahashi H, Morgan MA, LiVolsi VA, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med*. 7 nov 1996;335(19):1413-6.
31. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, Flanagan A, Arnout L, Merrett S, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 avr 2004;10(7):2473-81.
32. Sowter HM, Ashworth A. BRCA1 and BRCA2 as ovarian cancer susceptibility genes. *Carcinogenesis*. oct 2005;26(10):1651-6.
33. Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Ben-David Y, Lubin F, Friedman E, Sadetzki S. Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer:

the national Israeli study of ovarian cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2008;26(1):20-5.

34. Vennin P, Morice P, Leblanc E, Buecher B, Giard S, Lefranc F. CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE L'OVAIRE AVEC PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE. Institut National du Cancer; 2009 p. 37-56.

35. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 8 juin 2011;305(22):2304-10.

36. Jervis S, Song H, Lee A, Dicks E, Tyrer J, Harrington P, et al. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *J Med Genet*. févr 2014;51(2):108-13.

37. Herbst AL. The epidemiology of ovarian carcinoma and the current status of tumor markers to detect disease. *Am J Obstet Gynecol*. avr 1994;170(4):1099-105; discussion 1105-7.

38. Franceschi S, Parazzini F, Negri E, Booth M, La Vecchia C, Beral V, et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies of epithelial ovarian cancer: III. Oral contraceptive use. *Int J Cancer J Int Cancer*. 19 août 1991;49(1):61-5.

39. Brun J, Boubli B, Sasco A. Epidémiologie des tumeurs de l'ovaire. *EMC gynécologie*. 2012;1-9.

40. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch Int J Pathol*. mars 2012;460(3):237-49.

41. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol*. nov 2001;195(4):451-6.

42. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Kenemans P, Verheijen RH. Tubal ligation and risk of ovarian cancer. *Lancet*. 8 sept 2001;358(9284):844.
43. Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci MR, Medeiros F, Saleemuddin A, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol*. janv 2007;211(1):26-35.
44. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol*. févr 2006;30(2):230-6.
45. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol*. févr 2007;31(2):161-9.
46. Jarboe E, Folkins A, Nucci MR, Kindelberger D, Drapkin R, Miron A, et al. Serous carcinogenesis in the fallopian tube: a descriptive classification. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. janv 2008;27(1):1-9.
47. Obata K, Morland SJ, Watson RH, Hitchcock A, Chenevix-Trench G, Thomas EJ, et al. Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. *Cancer Res*. 15 mai 1998;58(10):2095-7.
48. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res*. 15 déc 2000;60(24):7052-6.
49. Irving JA, Catasús L, Gallardo A, Bussaglia E, Romero M, Matias-Guiu X, et al. Synchronous endometrioid carcinomas of the uterine corpus and ovary: alterations in the beta-catenin (CTNNB1) pathway are associated with independent primary tumors and favorable prognosis. *Hum Pathol*. juin 2005;36(6):605-19.

50. Singer G, Oldt R, Cohen Y, Wang BG, Sidransky D, Kurman RJ, et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 19 mars 2003;95(6):484-6.
51. Singer G, Stöhr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao D-F, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol.* févr 2005;29(2):218-24.
52. Lee K, Tavassoli F, Prat J. Surface epithelial-stromal tumours (Ch 2: tumours of the ovary and peritoneum). Lyon: IARC Press; 2003 p. 117-45.
53. Le Frère Belda M. Classification histopathologique des tumeurs ovariennes. *EMC gynécologie.* 2014;1-23.
54. Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol.* avr 2004;28(4):496-504.
55. Kurman RJ, Shih I-M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* mars 2010;34(3):433-43.
56. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* sept 2012;23 Suppl 10:x111-7.
57. Morice P, Uzan C, Gouy S. Chirurgie des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. *EMC (Elsevier Masson, SAS Paris) Techniques chirurgicales-Gynécologie.* 2009;555.
58. Le Roch A, Collinet P, Boulanger L, Fournier L, Alexandre J, Bats A. Cancer de l'ovaire: Diagnostic, bilan, stratégie thérapeutique. *EMC gynécologie.* 2014;1-9.
59. HAS. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer de l'ovaire. HAS; 2010 janv.

60. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* janv 2014;124(1):1-5.
61. FIGO Cancer Committee Staging Announcement. FIGO staging of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology.* 1986;383-5.
62. American Cancer Society. Ovarian Cancer Overview [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://www.cancer.org/cancer/ovariancancer/overviewguide/ovarian-cancer-overview-survival>.
63. Pereira A, Pérez-Medina T, Magrina JF, Magtibay PM, Rodríguez-Tapia A, Peregrin I, et al. International Federation of gynecology and obstetrics staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: estimation of survival in patients with node-positive epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* janv 2015;25(1):49-54.
64. Boudou-Rouquette P, Pautier P, Morice P, Lhomme C. [Prognostic and predictive factors in epithelial ovarian cancer]. *Bull Cancer (Paris).* avr 2009;96(4):425-37.
65. Bonneau, C. Étude des marqueurs prédictifs de chimiorésistance dans le cancer de l'ovaire de stade avancé. Mémoire de Master 2 de sciences chirurgicales; Directeurs de mémoire: Pr R. Rouzier, Dr C. Touboul, Faculté Paris XI, communication personnelle, 2012.
66. Chéreau E, Ballester M, Selle F, Cortez A, Daraï E, Rouzier R. Comparison of peritoneal carcinomatosis scoring methods in predicting resectability and prognosis in advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* févr 2010;202(2):178.e1-178.e10.
67. Pelissier A, Bonneau C, Chéreau E, de La Motte Rouge T, Fourchotte V, Daraï E, et al. CA125 kinetic parameters predict optimal cytoreduction in patients with advanced epithelial ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 16 sept 2014;

68. Philippe Morice, Emile Daraï, Eric Leblanc, Jean-Pierre Lefranc, Denis Querleu, François Planchamp. Cancer de l'ovaire TRAITEMENT CHIRURGICAL. Institut National du Cancer, agence sanitaire et scientifique chargée de coordonner la politique de lutte contre le cancer en France.; 2009 juin.
69. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol.* nov 2006;103(2):559-64.
70. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* janv 2006;107(1):77-85.
71. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer: a Cochrane systematic review. *Gynecol Oncol.* janv 2009;112(1):257-64.
72. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* déc 2006;103(3):1070-6.
73. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med.* 9 déc 2004;351(24):2489-97.
74. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2 sept 2010;363(10):943-53.
75. Charoenkwan K, Kietpeerakool C. Retroperitoneal drainage versus no drainage after pelvic lymphadenectomy for the prevention of lymphocyst formation in patients with gynaecological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD007387.

76. Lhomme C, Planchamp F, Joly F, Leblanc E. Standards, Options : Recommandations 2008 pour la prise en charge des patientes atteintes de tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire « Traitement médical de première ligne ». FNCLCC; 2008 avr.
77. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 17 oct 2009;374(9698):1331-8.
78. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. avr 2014;15(4):396-405.
79. Ramakrishnan S, Subramanian IV, Yokoyama Y, Geller M. Angiogenesis in normal and neoplastic ovaries. *Angiogenesis*. 2005;8(2):169-82.
80. Zhang L, Yang N, Garcia J-RC, Mohamed A, Benencia F, Rubin SC, et al. Generation of a syngeneic mouse model to study the effects of vascular endothelial growth factor in ovarian carcinoma. *Am J Pathol*. déc 2002;161(6):2295-309.
81. Trinh XB, Tjalma W a. A, Vermeulen PB, Van den Eynden G, Van der Auwera I, Van Laere SJ, et al. The VEGF pathway and the AKT/mTOR/p70S6K1 signalling pathway in human epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*. 24 mars 2009;100(6):971-8.
82. Belotti D, Paganoni P, Manenti L, Garofalo A, Marchini S, Taraboletti G, et al. Matrix metalloproteinases (MMP9 and MMP2) induce the release of vascular endothelial growth factor (VEGF) by ovarian carcinoma cells: implications for ascites formation. *Cancer Res*. 1 sept 2003;63(17):5224-9.
83. Alvarez AA, Krigman HR, Whitaker RS, Dodge RK, Rodriguez GC. The prognostic significance of angiogenesis in epithelial ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. mars 1999;5(3):587-91.

84. Yamamoto S, Konishi I, Mandai M, Kuroda H, Komatsu T, Nanbu K, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms: correlation with clinicopathology and patient survival, and analysis of serum VEGF levels. *Br J Cancer*. 1997;76(9):1221-7.
85. Kerbel RS. Antiangiogenic therapy: a universal chemosensitization strategy for cancer? *Science*. 26 mai 2006;312(5777):1171-5.
86. Gonzalez-Martin A, Gladieff L, Tholander B, Stroyakovsky D, Gore M, Scambia G, et al. Efficacy and safety results from OCTAVIA, a single-arm phase II study evaluating front-line bevacizumab, carboplatin and weekly paclitaxel for ovarian cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. déc 2013;49(18):3831-8.
87. Namer M, Pujade-Lauraine, Ray-Coquard, Freyer, G, Lécuru, F. 1res recommandations sur le cancer de l'Ovaire. *Onco + Revue pluridisciplinaire en oncologie*. Nice Saint Paul de Vence; oct 2013;40.
88. Hudson CN. A radical operation for fixed ovarian tumours. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. nov 1968;75(11):1155-60.
89. Petru E, Tamussino K, Lahousen M, Winter R, Pickel H, Haas J. Pelvic and paraaortic lymphocysts after radical surgery because of cervical and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. oct 1989;161(4):937-41.
90. Chéreau E, Ballester M, Selle F, Rouzier R, Daraï E. Ovarian cancer in the elderly: impact of surgery on morbidity and survival. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. juin 2011;37(6):537-42.
91. Lamblin G, Chauvy L, Rannou C, Mathevet P, Chabert P, Mellier G, et al. Does ultrasonic advanced energy reduce lymphocele incidence in laparoscopic para-aortic lymphadenectomy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. févr 2015;185:53-8.
92. Kscopic Lym C, Kyeyamwa S, Marnitz S, Tsunoda A, Vercelino F, Achim S, et al. Prevention of lymphoceles using Floseal(®) and Coseal(®) after laparoscopic

lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies. *J Minim Invasive Gynecol.* 10 déc 2014;

93. Bifulco G, Giampaolino P, Morra I, Tommaselli GA, Tarsitano F, Chiacchio G, et al. Synthetic cyanoacrylic glue in the prevention of post-operative lymphocele after pelvic lymphadenectomy in patients with uterine malignancies: A prospective, single-blind, preliminary study. *Gynecol Oncol.* sept 2014;134(3):556-60.

94. Tinelli A, Mynbaev OA, Tsin DA, Giorda G, Malvasi A, Guido M, et al. Lymphocele prevention after pelvic laparoscopic lymphadenectomy by a collagen patch coated with human coagulation factors: a matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* juin 2013;23(5):956-63.

Résumé en français: L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact du bevacizumab adjuvant sur la lymphocèle symptomatique chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade avancé ayant eu une chirurgie complète. L'impact du bevacizumab sur la survie sera ensuite étudié chez ces mêmes patientes. Cette étude rétrospective incluait des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stades FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) 1988 IIIB, IIIC et IV ayant été opérées d'une cytoréduction complète avec curages pelviens et lombo-aortique à l'Institut Gustave Roussy entre 2005 et 2014. 255 patientes ont été incluses dans l'étude. Le taux de lymphocèle symptomatique était de 33,6% (85/253). 61 patientes ont été traitées par bevacizumab adjuvant, soit 24,5% des patientes. En analyse multivariée, le traitement par bevacizumab n'était pas significativement associé à la présence d'une lymphocèle symptomatique avec un hazard ratio (HR) à 1,62 (IC95%= 0,87-3,01) $p=0,12$). Le bevacizumab adjuvant avait un impact significatif sur la survie sans récurrence avec un HR à 0,6 (IC95%=0,41-0,91 et $p=0,01$) et la survie médiane sans récurrence passait de 23 à 31,7 mois. En conclusion, le bevacizumab n'a pas d'impact sur la survenue de la lymphocèle postopératoire mais a un impact sur la survie sans récurrence avec un gain de 8,7 mois dans cette cohorte de patientes de stade avancé et opérées d'une chirurgie complète, ce qui nécessite une confirmation par des essais thérapeutiques.

Mots clés en français : Curage ganglionnaire- Cancer de l'ovaire de stade avancé- Lymphocèle- Chirurgie de cytoréduction- Bevacizumab- Survie

Titre en anglais: Impact of adjuvant bevacizumab on lymphoceles in advanced ovarian cancer

Résumé en anglais: The objective of the study was to describe the effect of adjuvant bevacizumab on symptomatic lymphoceles in advanced ovarian cancer after optimal surgery. The effect of bevacizumab on survival was also studied in this cohort. This retrospective study included patients with advanced ovarian cancer (International Federation of Gynecology and Obstetrics FIGO 1988 stages IIIB, IIIC, IV) and who had cytoreductive surgery with pelvic and lombo-aortic lymphadenectomy in Gustave Roussy Institute from 2005 to 2014. 255 patients were included. The rate of symptomatic lymphocele was 33.6% (85 out of 253). 61 patients (24.5%) received adjuvant bevacizumab. In multivariate analysis, bevacizumab wasn't associated with the risk of symptomatic lymphocele with hazard ratio at 1.62 (IC95%= 0.87-3.01, $p=0.12$). The bevacizumab had an impact on disease free survival (DFS) with hazard ratio at 0.6 (IC95%= 0.41-0.91, $p=0.01$) and the median DFS was 31.7 months in bevacizumab group and 23 months in the control group. In conclusion, bevacizumab wasn't associated with the risk of symptomatic lymphocele in our study but it had an impact on DFS in patients and prolonged the median DFS by about 9 months in patients with advanced ovarian cancer and complete surgery. Further studies are needed to confirm this result.

Mots clés en anglais: Lymphadenectomy- Advanced ovarian cancer- Lymphocele- Cytoreductive surgery- Bevacizumab- Survival